

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BCG-medac, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do pęcherza moczowego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka po rekonstytucji zawiera:

BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM wyprowadzony ze szczepu 1173-P2

..... od 2×10^8 do 3×10^9 żywych
cząstek.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do pęcherza moczowego

Proszek:

Biały lub prawie biały proszek lub porowaty krążek z żółtymi i szarymi odcieniami

Rozpuszczalnik:

Bezbarwny, klarowny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego:

- leczenie raka *in situ*
- leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom:
 - raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej
 - Ta G1-G2, jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający
 - Ta G3
 - raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1)
 - raka *in situ*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

BCG-medac jest przeznaczony do podania do pęcherza moczowego, po rekonstytucji.

Dawkowanie

Zawartość jednej fiolki po rekonstytucji i rozcieńczeniu zgodnie ze wskazaniami stanowi pojedynczą dawkę do podania do pęcherza moczowego.

Leczenie wprowadzające

Leczenie BCG należy rozpocząć po około 2 – 3 tygodniach po resekcji przezcewkowej lub po biopsji pęcherza moczowego i po bezurazowym cewnikowaniu, oraz powtarzać co tydzień przez 6 tygodni. W przypadku guzów o umiarkowanym i wysokim ryzyku należy następnie zastosować leczenie podtrzymujące. Schematy leczenia podtrzymującego opisano poniżej.

Leczenie podtrzymujące

W oparciu o dane z badań klinicznych zdecydowanie zaleca się leczenie podtrzymujące po leczeniu wprowadzającym. Zalecany schemat leczenia podtrzymującego to cotygodniowy wlew do pęcherza moczowego przez 3 kolejne tygodnie przez okres 1 roku do 3 lat w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu. W ramach tego schematu leczenia podaje się do 27 wlewów w okresie do trzech lat.

Chociaż leczenie podtrzymujące zmniejsza prawdopodobieństwo nawrotu i może zmniejszyć progresję, to u niektórych pacjentów działania niepożądane oraz dyskomfort związany z leczeniem mogą przeważać korzyści wynikające z leczenia. Dlatego przed rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia podtrzymującego należy przeprowadzić ocenę stosunku korzyści do ryzyka oraz uwzględnić preferencje pacjenta. Należy następnie ocenić potrzebę leczenia podtrzymującego co 6 miesięcy po pierwszym roku leczenia na podstawie klasyfikacji nowotworu oraz odpowiedzi klinicznej.

Sposób podawania

Pacjent nie powinien przyjmować płynów przez 4 godziny przed podaniem wlewu i 2 godziny po jego podaniu.

Cewnik dopęcherzowy wprowadza się do pęcherza w warunkach aseptycznych. Należy zastosować wystarczającą ilość żelu nawilżającego, aby zmniejszyć ryzyko urazu śluzówki dróg moczowych, a tym samym ryzyko poważnych powikłań, a także zmniejszyć dyskomfort pacjenta związany z zabiegiem. Pęcherz musi zostać opróżniony przed podaniem wlewu BCG. Całkowite opróżnienie pęcherza po cewnikowaniu usuwa pozostałości żelu, który mógł dostać się do pęcherza przed podaniem wlewu BCG-medac.

BCG-medac wprowadza się do pęcherza za pomocą cewnika pod małym ciśnieniem. Jeżeli jest to możliwe, podaną do pęcherza moczowego zawiesinę BCG-medac należy pozostawić w pęcherzu na 2 godziny. W tym czasie zawiesina powinna mieć dostateczny kontakt z całą powierzchnią błony śluzowej pęcherza. Dlatego też pacjent powinien wstać po zabiegu tak szybko jak to możliwe, a pacjent leżący w łóżku, powinien być co 15 minut odwracany z pleców na brzuch i odwrotnie. Po 2 godzinach pacjent powinien opróżnić pęcherz z podanej zawiesiny w pozycji siedzącej. Jeżeli nie ma przeciwwskazań, zaleca się intensywne nawadnianie pacjentów przez 48 godzin po każdym wlewie.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym BCG-medac powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę ostrzeżeń dla pacjenta.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego BCG-medac u dzieci. Dane nie są dostępne. W związku z tym tego produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci.

Nie ma specjalnych zaleceń lub przeciwwskazań dotyczących stosowania produktu u pacjentów w podeszłym wieku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu BCG-medac nie należy stosować u pacjentów z obniżoną odpornością ani u osób z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, niezależnie, czy powodem jest współistniejąca choroba (np. dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV, białaczka, chłoniak) leczenie przeciwnowotworowe (np. produktami leczniczymi o działaniu cytostatycznym, radioterapią) albo leczenie lekami immunosupresyjnymi (np. kortykosteroidami).

Produktu BCG-medac nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. Należy bezwzględnie wykluczyć ryzyko czynnej gruźlicy u pacjenta poprzez przeprowadzenie odpowiedniego wywiadu medycznego, a w razie wskazań zaleca się wykonanie badań diagnostycznych zgodnie z lokalnymi zasadami.

Uprzednia radioterapia pęcherza moczowego

Leczenie produktem leczniczym BCG-medac jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Produktu leczniczego BCG-medac nie można podawać we wlewie do pęcherza moczowego przed upływem 2 - 3 tygodni po resekcji przezcewkowej, biopsji pęcherza moczowego lub urazie podczas cewnikowania.

Perforacja pęcherza moczowego, która może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń ogólnoustrojowych (patrz punkt 4.4)

Ostre zakażenie dróg moczowych (patrz punkt 4.4). Bezobjawowa, sporadyczna leukocyturia i bezobjawowa bakteriuria nie są przeciwwskazaniami do podawania produktu leczniczego BCG-medac do pęcherza moczowego, a profilaktyka antybiotykowa nie jest konieczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego BCG-medac nie należy w żadnym wypadku stosować podskórnie, śródskórnie, domięśniowo, dożylnie ani jako szczepionki.

Lek BCG-medac musi być podawany przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu tej terapii.

Leczenie objawów, oznak i zespołów objawowych

Patrz punkt 4.8.

Ostrzeżenia dotyczące przygotowywania

Produkt nie powinien być przygotowywany do podania w tym samym pomieszczeniu i przez ten sam personel, który przygotowuje inne dożylne produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym. BCG-medac nie powinien być przygotowywany przez osobę ze stwierdzonymi objawami obniżonej odporności. Należy unikać kontaktu produktu BCG-medac ze skórą lub błonami śluzowymi. Kontakt może prowadzić do reakcji nadwrażliwości lub zakażenia danego miejsca.

Rozlanie produktu BCG-medac

Rozlany roztwór produktu BCG-medac należy zmyć środkiem dezynfekcyjnym o potwierdzonym działaniu przeciwko mykobakteriom. Skażoną skórę należy zdezynfekować odpowiednim środkiem odkażającym.

Ogólne zalecenia dotyczące higieny osobistej

Po oddaniu moczu zaleca się umycie rąk oraz okolic genitaliów. Ma to szczególne znaczenie po pierwszym oddaniu moczu po podaniu wlewu BCG. Jeżeli dojdzie do zanieczyszczenia zmian skórnych, zaleca się stosowanie odpowiedniego środka dezynfekującego.

Próba tuberkulinowa

Test skórny

Podanie BCG-medac do pęcherza moczowego może wywoływać wrażliwość na tuberkulinę, co może skomplikować interpretację skórnych prób tuberkulinowych, stosowanych w celu diagnozowania zakażenia prątkami z rodzaju *Mycobacterium*. Dlatego reaktywność na tuberkulinę powinno się oznaczać przed podaniem produktu BCG-medac.

*Test na obecność prątków *Bacillus Calmette Guérin**

Lekarze powinni zdawać sobie sprawę, że ujemny wynik biopsji na obecność prątków i ujemne wyniki testu nie wykluczają ogólnoustrojowego zakażenia BCG. W kilku przypadkach nie wykryto obecności prątków, mimo że u pacjenta wystąpiło ogólnoustrojowe zakażenie BCG. Dostępne metody (mikroskopia, badanie PCR i/lub posiewy i/lub badania histopatologiczne w kierunku gruźlicy) nie są wiarygodne.

Ciężkie ogólnoustrojowe zakażenia/reakcje BCG

W przypadku urazu podczas podawania wlewu BCG może wystąpić posocznica z możliwym wstrząsem septycznym oraz zagrożenie życia. Możliwości leczenia podano w punkcie 4.8

Przed każdym podaniem produktu BCG-medac do pęcherza moczowego należy wykluczyć zakażenia układu moczowego, ponieważ zapalenie błony pęcherza moczowego może zwiększać ryzyko rozprzestrzeniania się bakterii BCG przez krew. Jeśli zakażenie zostanie stwierdzone w trakcie leczenia, należy przerwać leczenie do czasu normalizacji wyników badania moczu i zakończenia leczenia antybiotykowego.

Przed rozpoczęciem leczenia BCG należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkich ogólnoustrojowych zakażeń BCG z koniecznością leczenia przeciwgruźliczego, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz „Pacjenci w podeszłym wieku”) i pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Ciężkie ogólnoustrojowe zakażenia/reakcje na BCG zgłaszano u mniej niż 5% osób. Objawy przedmiotowe i podmiotowe opisano w punkcie 4.8.

W przypadku podejrzenia ogólnoustrojowego zakażenia należy skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w chorobach zakaźnych. Zakażenie BCG może zagrażać życiu. Więcej informacji podano w punkcie 4.8.

W przeciwieństwie do zakażeń ogólnoustrojowych, zespół Reitera objawia się głównie w postaci reakcji immunologicznej, która niekoniecznie jest spowodowana rozsianiem BCG, ale może być również wywołana przez bakterie BCG zlokalizowane tylko w układzie moczowym.

Gorączka lub krwimocz o dużym nasileniu

Leczenie należy przerwać do czasu unormowania się temperatury ciała i wyleczenia krwimoczu.

Mała pojemność pęcherza moczowego

U pacjentów z pęcherzem o małej pojemności występuje zwiększone ryzyko wystąpienia przykurczu pęcherza moczowego.

HLA-B27

U pacjentów z antygenem zgodności tkankowej HLA-B27 mogą nasilić się objawy choroby reumatycznej lub objawy zespołu Reitera.

Zaostrzenie utajonego zakażenia BCG (w tym opóźnione rozpoznanie)

Odnotowano pojedyncze przypadki, w których bakterie BCG utrzymywały się w organizmie przez kilka lat. Te utajone zakażenia BCG mogą zaostrzyć się wiele lat po pierwotnym zakażeniu, szczególnie pod postacią ziarniniakowego zapalenia płuc, ropni, zakażonych tętniaków, zakażenia implantu, przeszczepu lub otaczającej tkanki.

Należy poinformować pacjenta o możliwości późniejszego zaostrzenia utajonych zakażeń BCG i poinformować o właściwych działaniach w przypadku wystąpienia objawów takich jak gorączka i utrata masy ciała nieznanego pochodzenia.

W przypadku podejrzenia zaostrzenia utajonego zakażenia BCG należy skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w chorobach zakaźnych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma przeciwwskazań do podawania BCG pacjentom w podeszłym wieku. Przed pierwszym podaniem należy jednak wziąć pod uwagę ryzyko ogólnoustrojowego zakażenia/reakcji na BCG. U pacjentów w podeszłym wieku mogą występować czynnościowe zaburzenia nerek lub wątroby, co może wpływać na leczenie lekami przeciwgruźliczymi w przypadku ciężkiego ogólnoustrojowego zakażenia/reakcji na BCG. Szczególną ostrożność należy zachować także u pacjentów w podeszłym wieku z osłabionym ogólnym stanem zdrowia.

Ciąża

BCG-medac nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Pacjenci mający kontakt z osobami z obniżoną odpornością

Pacjenci leczeni produktem BCG-medac powinni stosować odpowiednie środki higieniczne w kontakcie z pacjentami z obniżoną odpornością. *M. bovis* jest mniej patogenny niż *M. tuberculosis* i nie zgłoszono dotąd przypadku transmisji bakterii pomiędzy ludźmi, ale nie można tego wykluczyć, szczególnie u pacjentów z obniżoną odpornością.

Przenoszenie drogą płciową

Zaleca się stosowanie prezerwatyw podczas stosunków płciowych przez tydzień od podania bakterii BCG, chociaż jak dotąd nie ma doniesień o przenoszeniu bakterii BCG drogą płciową.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bakterie BCG są wrażliwe na działanie przeciwgruźliczych produktów leczniczych (np. etambutol, streptomycyna, kwas p-aminosalicylowy [PAS], izoniazyd [INH] i rifampicyna), antybiotyków i środków odkażających. Opisywano występowanie oporności na pyrazinamid i cykloserynę.

W trakcie podawania wlewów BCG-medac do pęcherza moczowego należy unikać równoczesnego podawania produktów leczniczych przeciwgruźliczych i antybiotyków, takich jak fluorochinolony, doksacyklina lub gentamycyna z powodu wrażliwości prątków BCG na te produkty lecznicze.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bakterii BCG u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję u zwierząt. Produkt BCG-medac nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania bakterii BCG/metabolitów do mleka ludzkiego. Produkt BCG-medac jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Stwierdzono, że dopęcherzowe leczenie BCG niekorzystnie wpływa na spermatogenezę i może powodować oligospermie lub azospermie. Badania na zwierzętach sugerują, że efekty te mogą być przejściowe i odwracalne. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni jednak zasięgnąć porady na temat możliwości przechowywania nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Miejscowe lub ogólne objawy występujące podczas leczenia produktem BCG-medac mogą wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania i działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często:</u> Zapalenie pęcherza moczowego i reakcje zapalne (ziarniniak), bezobjawowe ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego <u>Niezbyt często:</u> Zakażenia w obrębie pęcherza moczowego, zapalenie jąder, zapalenie najądrza, objawowe ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, ciężkie reakcje ogólnoustrojowe lub zakażenia bakteriami BCG, posocznica BCG, prosówkowe zapalenie płuc, ropień skórny, zespół Reitera (zapalenie spojówek, asymetryczne zapalenie kilku stawów oraz zapalenie pęcherza moczowego) <u>Rzadko:</u> Zakażenia naczyniowe (np. zakażenie w obrębie tętniaka), ropień w obrębie nerki <u>Bardzo rzadko:</u> Zakażenia bakteriami BCG implantów oraz tkanki otaczającej (np. zakażenie wszczepu aorty, rozrusznika pracy serca, plastyka biodra lub kolana), lokalne zapalenia węzłów chłonnych, zapalenie kości i szpiku, zakażenie szpiku kostnego, zapalenie otrzewnej, ropień w obrębie mięśnia lędźwiowo-udowego, zakażenia w obrębie żołądka przełyku, oporne na leczenie przeciwgruźlicze zapalenie jąder lub najądrza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Niezbyt często</u> Cytopenia, niedokrwistość <u>Bardzo rzadko:</u> Zapalenie szyjnych węzłów chłonnych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania i działania niepożądane
	<u>Częstość nieznana:</u> Zespół hemofagocytarny
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Bardzo często:</u> Przejściowa reakcja na bakterie BCG (gorączka < 38,5°C, objawy grypopodobne w tym złe samopoczucie, gorączka, dreszcze, ogólne poczucie dyskomfortu, ból mięśni) <u>Bardzo rzadko :</u> Reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk powiek, kaszel)
Zaburzenia oka	<u>Bardzo rzadko:</u> Zapalenie naczyńówki i siatkówki, zapalenie spojówek, zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często:</u> Niedociśnienie <u>Bardzo rzadko:</u> Przetoka naczyniowa <u>Częstość nieznana:</u> Zapalenie naczyń (w tym zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często:</u> Ziarniniak płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często:</u> Nudności <u>Często:</u> Biegunka, ból brzucha <u>Bardzo rzadko:</u> Wymioty, przetoka jelitowa
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Niezbyt często:</u> Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Niezbyt często:</u> Wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Często:</u> Ból mięśni <u>Niezbyt często:</u> Zapalenie stawów, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Bardzo często:</u> Częste oddawanie moczu z uczuciem dyskomfortu i bólu <u>Często:</u> Nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często:</u> Widoczny krwimocz, zatrzymanie moczu w pęcherzu moczowym, niedrożność układu moczowego, przykurcz pęcherza moczowego <u>Częstość nieznana:</u> Niewydolność nerek, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie nerek (w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek oraz kłębuszkowe zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Częstość nieznana:</u> Zaburzenia narządów rozrodczych (np. ból w obrębie pochwy, dyspareunia), oligospermia, azospermia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często:</u> Zmęczenie <u>Często:</u> Gorączka > 38,5°C

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania i działania niepożądane
	<u>Bardzo rzadko:</u> Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	<u>Niezbyt często:</u> Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych <u>Częstość nieznaną:</u> Zwiększenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. <i>prostate specific antigen</i> , PSA)

Działania niepożądane w trakcie trwania leczenia bakteriami BCG występują często, ale są na ogół łagodne i mają charakter przemijający. Działania niepożądane ulegają nasileniu wraz z liczbą podanych dawek.

Ból mięśni może występować często, a w rzadkich przypadkach zapalenie stawów/ból stawów oraz wysypka skórna. W większości przypadków reakcje takie jak zapalenie stawów, bóle stawów i wysypka skórna można przypisać reakcji nadwrażliwości pacjenta na bakterie BCG. W niektórych przypadkach konieczne może być przerwanie podawania produktu BCG-medac.

Miejscowe działania niepożądane

Uczucie dyskomfortu i ból podczas oddawania moczu oraz częste oddawanie moczu występuje u 90% pacjentów. Zapalenie pęcherza i odczyny zapalne (ziarniniak) mogą być istotnym elementem działania przeciwnowotworowego. Niezbyt często obserwowano jeszcze inne miejscowe działania niepożądane: widoczny krwimocz, zakażenie układu moczowego, retrakcja pęcherza moczowego, niedrożność dróg moczowych, przykurcz pęcherza moczowego, zapalenie jąder i zapalenie najądrzy. Ropnie w obrębie nerek obserwowano rzadko. Ponadto, z nieznaną częstością mogą występować zaburzenia narządów płciowych (np. ból w obrębie pochwy, dyspareunia).

Przemijająca ogólnoustrojowa reakcja na BCG

Mogą wystąpić objawy takie jak lekka gorączka, objawy grypopodobne i ogólne złe samopoczucie. Objawy te zwykle ustępują w ciągu 24 – 48 godzin i należy je leczyć stosując standardowe leczenie objawowe. Reakcje te są oznaką rozpoczynającej się reakcji immunologicznej. Wszystkich pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy należy uważnie monitorować i zalecić zgłaszanie wszystkich przypadków wystąpienia gorączki i innych zdarzeń poza układem moczowym.

Ciężkie ogólnoustrojowe działania niepożądane/zakażenia

Rozróżnienie zakażenia BCG od przemijającej ogólnoustrojowej reakcji na BCG stanowi wyzwanie, ponieważ objawy na początku są bardzo podobne. W przeciwieństwie do zakażenia, przemijająca ogólnoustrojowa reakcja na BCG jest bardzo częstą reakcją niepożądaną, którą należy różnicować.

Początkowe kliniczne objawy i oznaki zarówno zakażenia BCG jak i przemijającej ogólnoustrojowej reakcji na BCG to: gorączka $>39,5$ °C przez co najmniej 12 godzin, gorączka $>38,5$ °C przez co najmniej 48 godzin i pogorszenie stanu ogólnego.

Typowe objawy zakażenia to prosówkowe zapalenie płuc, ziarniniakowe zapalenie wątroby, nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby (zwłaszcza zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej), zaburzenia czynności narządów (innych niż drogi moczowo-płciowe) z zapaleniem ziarniniakowym zapaleniem stwierdzonym z czasem w materiale biopsyjnym.

W przypadku podejrzenia ogólnoustrojowego zakażenia należy skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w chorobach zakaźnych. Zakażenie BCG może stanowić zagrożenie życia.

Chociaż objawy ogólnoustrojowego zakażenia BCG nie różnią się od gruźlicy, pacjenta nie trzeba izolować, ponieważ *M. bovis* jest mniej patogenny dla ludzi niż *M. tuberculosis*.

W przypadku zaostrzenia utajonego zakażenia u pacjentów zwykle występują objawy takie jak gorączka i utrata masy ciała nieznanego pochodzenia. Z kilku opisów przypadków wynika, że rozpoznanie jest trudne, ponieważ występują różne objawy, a lekarze nie podejrzewają związku przyczynowego z zakażeniem BCG.

Prawidłowe i wczesne rozpoznanie, a następnie odpowiednie leczenie jest istotne, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, aby nie dopuścić do zgonu. **Należy pamiętać, że dostępna jest karta ostrzegawcza dla pacjenta, podkreślająca wagę tych informacji, którą należy przekazać pacjentowi (patrz także punkt 4.4).**

W przypadku podejrzenia zaostrzenia utajonego zakażenia BCG należy skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w chorobach zakaźnych.

Dodatkowe stosowanie kortykosteroidów może być zalecane w przypadku posocznicy, reakcji ziarniniakowych (np. w płucach lub wątrobie) i innych reakcji immunologicznych.

Zalecenia dotyczące leczenia patrz tabela poniżej.

Leczenie objawów, oznak i zespołów objawowych	
Objawy, oznaki i zespoły objawowe	Leczenie
1) Objawy podrażnienia pęcherza moczowego trwające krócej niż 48 godzin	<i>Leczenie objawowe</i>
2) Objawy podrażnienia pęcherza moczowego trwające 48 godzin lub dłużej	Należy przerwać leczenie produktem BCG-medac i rozpocząć leczenie chinolonami. Jeśli po 10 dniach nie nastąpi całkowite wyleczenie, należy podawać izoniazyd (INH)* przez 3 miesiące. W przypadku leczenia lekami przeciwgruźliczymi leczenie produktem BCG-medac należy bezwzględnie przerwać.
3) Równoczesne bakteryjne zakażenie układu moczowego	Należy przełożyć leczenie produktem BCG-medac do czasu, aż wyniki badania moczu unormują się i leczenie antybiotykami zostanie zakończone.
4) Inne objawy niepożądane ze strony układu moczowo-płciowego: objawy ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie najądrzy i jąder, niedrożność cewki moczowej, ropnie w obrębie nerek	Przerwać leczenie produktem BCG-medac. Należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. chorób zakaźnych. Podawać izoniazyd (INH)* i rifampicynę* przez 3 do 6 miesięcy w zależności od nasilenia objawów. W przypadku stosowania leków przeciwgruźliczych leczenie produktem BCG-medac należy bezwzględnie przerwać.
5) Gorączka poniżej 38,5°C trwająca krócej niż 48 godzin	Objawowe leczenie paracetamolem.
6) Wykwity skórne, zapalenie stawów, ból stawów, zespół Reitera	Należy przerwać leczenie produktem BCG-medac. Należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. chorób zakaźnych. Podawać leki przeciwhistaminowe lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. W przypadku reakcji immunologicznej należy rozważyć leczenie kortyzonem. W przypadku braku odpowiedzi podawać izoniazyd (INH)* przez 3 miesiące. W przypadku stosowania leków przeciwgruźliczych leczenie produktem BCG-medac należy bezwzględnie przerwać.
7) Ogólnoustrojowa reakcja/zakażenie BCG** bez objawów wstrząsu septycznego	Należy przerwać leczenie produktem BCG-medac. Należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. chorób zakaźnych. Podawać trzy leki przeciwgruźlicze* przez 6 miesięcy i leczenie kortykosteroidami w niskiej dawce.
Ogólnoustrojowa reakcja/zakażenie BCG z objawami wstrząsu	Należy bezwzględnie przerwać leczenie produktem BCG-medac. Natychmiast podać trzy leki przeciwgruźlicze* w połączeniu z

septycznego	wysokimi dawkami szybko działających kortykosteroidów. Zasięgnąć porady specjalisty ds. chorób zakaźnych.
-------------	--

*Uwaga: bakterie BCG są wrażliwe na obecnie stosowane przeciwgruźlicze produkty lecznicze z wyjątkiem pyrazinamidu. Jeśli jest konieczne leczenie trzema lekami przeciwgruźliczymi, zwykle zalecane leki to izoniazyd (INH) rifampicyna i etambutol.

** Definicja – patrz: Ciężkie ogólnoustrojowe działania niepożądane/zakażenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49-21-301, Faks: + 48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieje małe prawdopodobieństwo przedawkowania, ponieważ zawartość jednej fiolki BCG-medac odpowiada jednej dawce.

Nie ma danych wskazujących na możliwość wystąpienia innych objawów po przedawkowaniu niż opisane działania niepożądane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, inne leki immunostymulujące, kod ATC: L03AX03

Produkt BCG-medac jest liofilizowaną zawiesiną żywych bakterii *Bacillus Calmette-Guérin* o małym potencjale zakaźnym, wywodzących się z *Mycobacterium bovis*, szczep RIVM.

Mechanizm działania

Produkt BCG-medac pobudza układ immunologiczny i wykazuje aktywność przeciwnowotworową.

Dane z badań wskazują, że BCG działa jako nieswoisty immunostymulator za pośrednictwem nie tylko jednego mechanizmu, ale przez różnorodne działania obejmujące wpływ na komórki układu immunologicznego. BCG wpływa pobudzająco na śledzionę, nasila aktywność makrofagów w śledzionie i aktywuje komórki NK (*natural killer cells* - naturalne komórki cytotoksyczne). Podanie BCG we wlewie dopęcherzowym stymuluje wzrost granulocytów, monocytów/makrofagów oraz limfocytów T, co wskazuje na miejscową aktywację układu immunologicznego. Zwiększa się wydzielanie cytokin IL1, IL2, IL6 i TNF α .

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Większość bakterii ulega wydaleniu z moczem w ciągu pierwszych godzin po podaniu. Nie wiadomo czy mykobakterie mogą przenikać przez ścianę dróg moczowych. Istnieją pojedyncze doniesienia, że bakterie BCG przeżywały w układzie moczowym dłużej niż 16 miesięcy (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność, właściwości immunostymulujące, aktywność przeciwnowotworowa szczepu BCG-RIVM była badana na różnych gatunkach zwierząt. Duże dawki bakterii BCG hamowały przyrost masy u myszy. Obserwowano również zaburzenia czynności wątroby. Po podaniu dożylnym, u królików obserwowano wzrost temperatury ciała. Dawki wielokrotnie podawane do pęcherza świnkom morskim powodowały stany zapalne ściany pęcherza moczowego. Nieoczekiwanymi działaniami niepożądanymi po podaniu dużych dawek były ziarniniakowe zmiany w wątrobie i płucach. Podanie dopęcherzowe u psów powodowało minimalne uszkodzenia mechaniczne nabłonka bez zmian zapalnych w zrębie nabłonka.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania mutagennego, karcynogennego i wpływu na zdolności rozrodcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek: poligelina, glukoza bezwodna, polisorbat 80

Rozpuszczalnik: sodu chlorek i woda do wstrzykiwań

Środek nawilżający do cewników zawiera chlorheksydyny diglukonian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy BCG-medac wykazuje niezgodność z roztworami hipo- i hipertonicznymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rekonstytucji produkt należy natychmiast zużyć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem (szkło typ I) z gumowym korkiem i system do rekonstytucji i podawania (worek z PVC z łącznikami do fiolki i do cewnika z rozpuszczalnikiem po 50 ml), cewnik oraz łącznik (stożkowy do Luer-Lock).

Opakowanie: 1, 3 lub 5 zestawów

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcje dotyczące stosowania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

spc (PL) BCG-medac powder and solvent for intravesical suspension

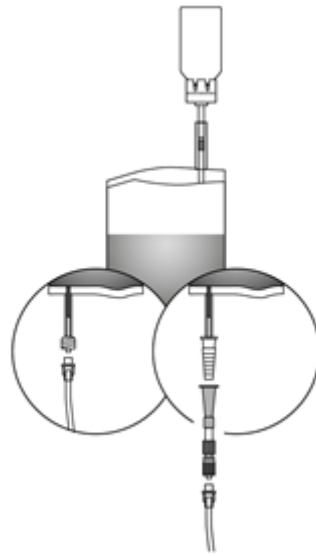
National version: 08/2023

Należy zachować ostrożność podczas wprowadzenia cewnika, aby uniknąć uszkodzeń nabłonka, które mogą prowadzić do wystąpienia ogólnoustrojowego zakażenia bakteriami BCG. Zaleca się stosowanie lubrykantu, aby uniknąć urazów i zminimalizować dyskomfort podczas zabiegu cewnikowania. U kobiet można stosować mniejsze ilości lubrykantu niż u mężczyzn. Opróżnienie pęcherza po zabiegu cewnikowania pozwoli zmniejszyć ilość pozostałego lubrykantu przed podaniem bakterii BCG.

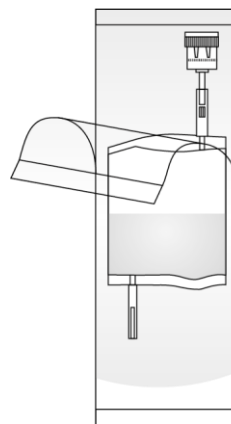
Przed użyciem produkt należy ponownie zawiesić w warunkach aseptycznych w jałowym 0,9% roztworze chlorku sodu (patrz niżej). Zawiesinę ponownie wymieszać, delikatnie obracając. Należy unikać kontaktu produktu BCG-medac ze skórą. Zaleca się stosowanie rękawiczek. Widoczne makroskopowo cząstki nie wpływają na skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego.

Więcej informacji na temat cewnika, patrz odpowiednia instrukcja użycia.

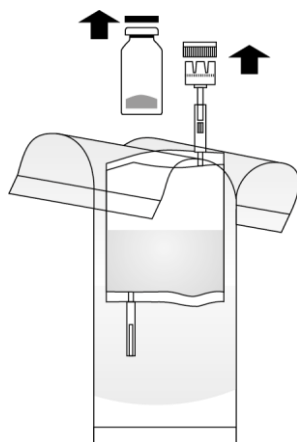
Należy stosować się do następujących zasad dotyczących stosowania zestawu z łącznikiem stożkowym.



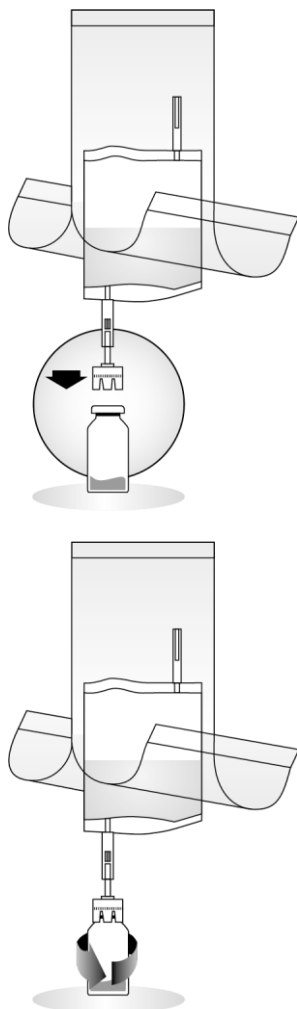
1. Rozerwać ochronne opakowanie, ale nie usuwać go całkowicie! To zabezpieczy końcówkę zestawu do podawania wlewu przed zanieczyszczeniem do momentu podania.



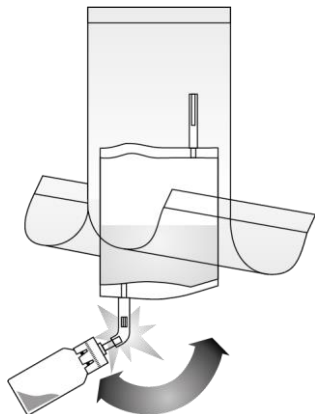
2. Zdjąć zabezpieczający kapsel z fiolki i zestawu do podawania wlewu. Przygotować worek jednorazowego użytku na odpady.



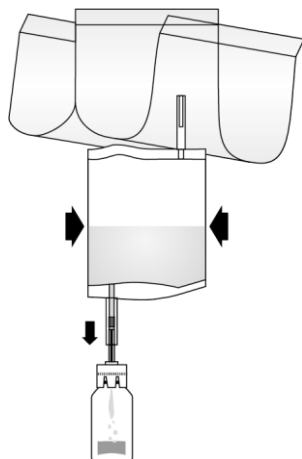
3. Umieścić fiolkę BCG-medac na stabilnej powierzchni (np. na stole) i wcisnąć łącznik fiolki do zestawu do podawania wlewu, nasuwając pionowo i mocno na fiolkę BCG-medac. Obrócić całkowicie fiolkę dwa razy w tym samym kierunku.



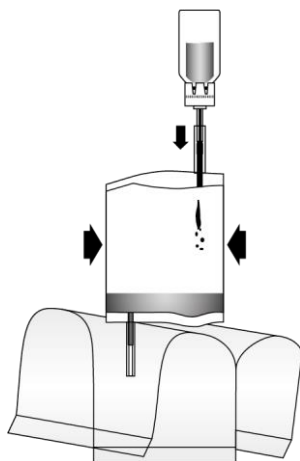
4. Złamać zabezpieczenie w rurce łącznika fiolki, wyginając kilkakrotnie w obu kierunkach. Umożliwi to utworzenie połączenia. Podczas tej czynności należy trzymać rurkę, a nie fiolkę!



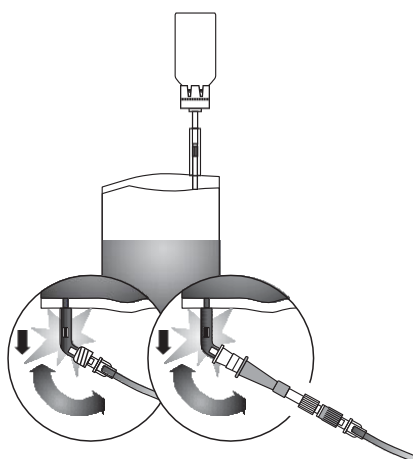
5. Wpompować płyn do fiolki, ale nie napełniać fiolki całkowicie. W razie braku przepływu obrócić fiolkę ponownie 2 razy całkowicie w tym samym kierunku, aby upewnić się, że płyn przedostaje się przez korek fiolki. Czynność tę należy powtarzać aż do uzyskania przepływu.



6. Odwrócić zestaw fiolką do góry. Wpompować powietrze z zestawu do podawania wlewu do fiołki znajdującej się u góry i wciągnąć rekonstruowany produkt BCG-medac do zestawu do podawania wlewu. Nie zdejmować fiołki.



7. Trzymać zestaw do podawania wlewu w pozycji pionowej. Całkowicie usunąć opakowanie ochronne. Połączyć cewnik (oraz łącznik [stożkowy do Luer-Lock]) z systemem do podawania. Następnie złamać zabezpieczenie rurki, wyginając w obie strony i podać zawiesinę BCG-medac do pęcherza moczowego pacjenta. Na zakończenie podawania, wtłoczyć powietrze do cewnika, by go opróżnić. Trzymając zestaw do podawania wlewu ściśnięty, umieścić razem z cewnikiem w worku jednorazowego użytku na odpady.



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10218

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11.03.2004; 08.08.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08/2023