

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

BCG-medac, prášok a disperzné prostredie na intravezikálnu suspenziu

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Po nariadení jedna liekovka obsahuje:

BCG (Bacillus Calmette-Guérin) baktérií (kultúra RIVM odvodená od kultúry 1173-P2):  
2 x 10<sup>8</sup> až 3 x 10<sup>9</sup> životaschopných jednotiek

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a disperzné prostredie 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

##### Dávkovanie

Obsah jednej liekovky je určený na jednu instiláciu do močového mechúra.

##### Dĺžka liečby

##### *Karcinóm in situ*

Štandardná liečebná schéma sa skladá z jednej intravezikálnej instilácie BCG-medac týždenne počas šiestich po sebe nasledujúcich týždňov ako indukčná terapia. BCG liečba nesmie začať skôr ako 2 - 3 týždne po transuretrálnej resekcii (TUR). Po 4-týždňovej prestávke sa má pokračovať v intravezikálnom podávaní ako udržiavacej terapii po dobu minimálne jedného roka. Schémy udržiavacej terapie sú popísané ďalej.

#### *Indukčná terapia (Profylaktická liečba rekurencie)*

Liečba s BCG sa má začať asi 2 – 3 týždne po 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.

#### *Udržiavacia terapia*

Jeden zo spôsobov pozostáva z 12-mesačnej terapie s liečbou v mesačných intervaloch. V inej schéme udržiavacej liečby sú 3 instilácie v týždňových intervaloch podávané 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.

V klinických štúdiách s veľkým počtom pacientov sa skúšali špecifické liečebné schémy s rôznymi BCG kmeňmi. V súčasnosti nie je možné povedať, či niektorý z týchto postupov je výhodnejší než iný.

Hoci udržiavacia terapia znižuje výskyt rekurencie a môže znížiť progresiu, nežiaduce účinky 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.

#### Starší pacienti

Pri starších pacientoch nie je potrebné dodržiavať žiadne špeciálne opatrenia.

#### Spôsob podávania

BCG-medac sa má aplikovať za podmienok vyžadovaných pre vykonanie intravezikálnej endoskopie. Pacient nemá piť 4 hodiny pred instiláciou a 2 hodiny po jej vykonaní. Pred instiláciou BCG-medac sa musí močový mechúr vyprázdniť. 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. Po 2 hodinách má pacient vymočiť instilovanú suspenziu podľa možnosti posediačky.

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

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť 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 vrodenu 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 (pozri časť 4.4).

Akútna infekcia močových ciest (pozri časť 4.4).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

##### Liečba symptómov, príznakov alebo syndrómu

Pozri časť 4.8.

##### Počet BCG instilácií

Nežiaduce účinky liečby BCG sú časté, ale vo všeobecnosti sú mierne a prechodné. Výskyt nežiaducich reakcií zvyčajne stúpa so zvyšujúcim sa počtom instilácií BCG.

##### Závažné systémové BCG infekcie/reakcie

Systémové infekcie/reakcie na BCG sa pozorovali vzácné a sú popisované ako horúčka nad 39,5 °C trvajúca 12 hodín a viac, horúčka nad 38,5 °C trvajúca 48 hodín a viac, miliárna pneumónia, granulomatózna hepatitída, abnormality pečeneových funkčných testov, orgánové dysfunkcie (iných orgánov než urogenitálneho systému) s granulomatóznym zápalom pri biopsii, Reiterov syndróm. Pred začiatkom liečby je potrebné zvážiť riziko vzniku ťažkých systémových BCG infekcií. Traumatická instilácia môže spôsobiť BCG septikémiu s rizikom septického šoku a potenciálneho fatálneho konca.

Pred každou instiláciou BCG do močového mechúra je potrebné vylúčiť infekciu močových ciest (zápal mukózne 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.

Infekcia implantátov alebo šteпов sa zaznamenala napr. u pacientov s aneuryzmou alebo protézami.

##### Pretrvávanie BCG

Zaznamenali sa jednotlivé prípady, v ktorých BCG baktérie pretrvávali v močových cestách dlhšie ako 16 mesiacov.

##### 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.

### Upozornenia na zaobchádzanie s liekom

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

### Pacienti s imunodeficienciou

Pacienti so známou imunodeficienciou nesmú byť v kontakte s pacientmi, ktorí sú liečení BCG, aj keď neboli doteraz hlásené prípady prenosu z človeka na človeka.

### Tuberkulínové kožné testy

Intravezikálna liečba s 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 BCG-medac.

### Tehotenstvo

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

### 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.

### Všeobecná hygiena

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

### Vyliatie BCG-medac

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

## **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 pyrazinamid 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 dojčenia (pozri časť 4.3).

##### Fertilita

Zistilo sa, že intravezikálna terapia BCG nepriaznivo ovplyvňuje spermatogézu a môže spôsobiť oligospermiu a azoospermiu. 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

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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia a nežiaduci účinok</b>
Infekcie a nákazy	<p><u>Veľmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</u> Cystitída a zápalové reakcie (granulomatóza) močového mechúra</p> <p><u>Menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</u> Infekcia močových ciest, orchitída, závažná systémová BCG reakcia/infekcia, BCG sepsa, miliárna pneumónia, kožný absces, Reiterov syndróm (konjunktivitída, asymetrická oligoartritída a cystitída)</p> <p><u>Zriedkavé (<math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</u> Infekcia ciev (napr. infikovaná aneurizma), renálny absces</p> <p><u>Veľmi zriedkavé (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</u> BCG infekcia implantátov a okolitého tkaniva (napr. infekcia aortálneho štepu, srdcového defibrilátora, bedrovej alebo kolennej artroplastiky), cervikálna lymfadenitída, infekcia regionálnej lymfatickej uzliny, osteomyelitída, infekcie kostnej drene, absces driekového svalu, infekcia žalud'a, orchitída alebo epididymitída rezistentná na antituberkulóznú liečbu</p>
Poruchy krvi a lymfatického systému	<p><u>Menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</u> Cytopénia, anémia</p> <p><u>Neznáme (z dostupných údajov)</u> Hemofagocytový syndróm</p>
Poruchy imunitného systému	<p><u>Veľmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</u> Prechodná systémová BCG reakcia (horúčka <math>&lt; 38,5</math> °C, príznaky podobné chrípke vrátane malátnosti, horúčky, zimnice, celkového diskomfortu)</p> <p><u>Veľmi zriedkavé (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</u> Hypersenzitívna reakcia (napr. edém očných viečok, kašeľ)</p>
Poruchy oka	<p><u>Veľmi zriedkavé (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</u> Chorioretinitída, konjunktivitída, uveitída</p>

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia a nežiaduci účinok</b>
Poruchy ciev	<u>Veľmi zriedkavé (&lt; 1/10 000)</u> Cievna fistula
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až &lt; 1/100)</u> Pľúcny granulóm
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</u> Nauzea <u>Veľmi zriedkavé (&lt; 1/10 000)</u> Vracanie, črevná fistula, peritonitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až &lt; 1/100)</u> Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až &lt; 1/100)</u> Kožná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až &lt; 1/100)</u> Artritída, artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Veľmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</u> Časté močenie s diskomfortom a bolesť <u>Menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až &lt; 1/100)</u> Makroskopická hematuria, retencia moču, obštrukcia urinárneho traktu, kontrahovaný močový mechúr <u>Neznáme (z dostupných údajov)</u> Renálne zlyhanie, pyelonefritída, nefritída (vrátane tubulointersticiálnej nefritídy, intersticiálnej nefritídy a glomerulonefritídy)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Veľmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</u> Asymptomatická granulomatózna prostatitída <u>Menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až &lt; 1/100)</u> Epididymitída, symptomatická granulomatózna prostatitída <u>Neznáme (z dostupných údajov)</u> Poruchy pohlavných orgánov (napr. vaginálna bolesť, dyspareunia), oligospermia, azoospermia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Časté (<math>\geq 1/100</math> až &lt; 1/10)</u> Horúčka > 38,5 °C <u>Menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až &lt; 1/100)</u> Hypotenzia

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

V menej častých prípadoch sa môže objaviť artritída/artralgia a kožné vyrážky. Vo väčšine prípadov vzniká artritída, artralgia a kožné vyrážky ako hypersenzitívna reakcia pacienta na BCG. Niekedy môže byť nutná liečba 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 vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali menej často: makroskopická hematuria, 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

Systémové nežiaduce reakcie/infekcie sú definované ako: horúčka > 39,5 °C trvajúca 12 hodín a viac, horúčka > 38,5 °C trvajúca 48 hodín a viac, miliárna pneumónia spôsobená BCG, granulomatózna hepatitída, abnormality testov pečenej funkcie, orgánová dysfunkcia (iná než urogenitálneho traktu) s granulomatóznym zápalom pri biopsii, Reiterov syndróm. Závažná systémová BCG reakcia/infekcia môže viesť k BCG sepsu, ktorá ohrozuje život.

Odporúčania pre liečbu sú uvedené v tabuľke nižšie.

<b>Liečba symptómov, príznakov a syndrómov</b>	
<b>Symptómy, príznaky a syndrómy</b>	<b>Liečba</b>
1) Symptómy iritácie močového mechúra trvajúce menej ako 48 hodín	<i>Symptomatická liečba</i>
2) Symptómy iritácie močového mechúra trvajúce 48 hodín alebo dlhšie	Prerušite 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 antituberkulózná 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	Prerušite terapiu s BCG-medac. Podávajte izoniazid (INH)* a rifampicín* počas 3 až 6 mesiacov podľa závažnosti ochorenia.  Ak sa podáva antituberkulózná 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	Prerušite terapiu s BCG-medac. Podajte antihistaminiká alebo nesteroidné antiflogistiká. Ak pacient nereaguje, podávajte izoniazid (INH)* počas 3 mesiacov.  Ak sa podáva antituberkulózná terapia, liečba BCG-medac sa má definitívne ukončiť.
7) Systémová BCG reakcia/infekcia** bez známok septického šoku  ** pozri definíciu systémovej BCG reakcie/infekcie	Definitívne ukončíte terapiu s BCG-medac. Zvážte konzultáciu so špecialistom na infekčné choroby. Podávajte trojkombináciu antituberkulotík* počas 6 mesiacov.
8) Systémová BCG reakcia/infekcia so znakmi 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.

#### 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 prostredníctvom (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206

Fax: + 421 2 507 01 237

e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

#### **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: 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.

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 $\alpha$ .

### **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 spôsobovali retardáciu hmotnosti u myší 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 nežiaduci vedľajší účinok prítomné granulomatózne lézie v pečeni a pľúcach. Intravezikálna aplikácia u psov vyvolávala minimálne mechanické lézie urotelu a neboli prítomné žiadne známky aktívneho zápalu v suburoteálnej 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.

Disperzné prostredie: 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  $5 \times 10^8$  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 disperzného prostredia vo vaku (PVC) so spojovacou časťou a katérovým adaptérom (kónický alebo Luer-Lock adaptér).

Veľkosti balenia (kónický adaptér): 1, 3 alebo 5 s katérom 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**

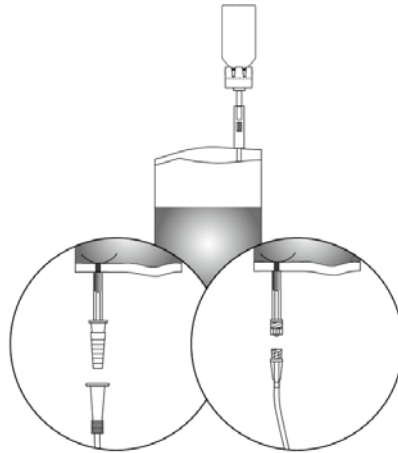
### Pokyny na používanie/zaobchádzanie s liekom

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

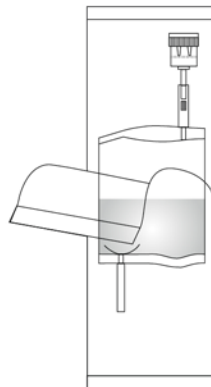
Pred použitím sa musí liek suspendovať za aseptických podmienok so sterilným 0,9 % roztokom chloridu sodného (pozri ďalej). Premiešajte suspenziu pred použitím jemným točením. Vyhýbajte sa kontaktu BCG-medac s kožou. Odporúča sa použitie rukavíc.

Viditeľné makroskopické častice neovplyvňujú účinnosť a bezpečnosť lieku.

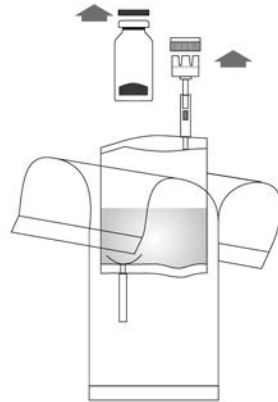
Na systém s kónickým alebo Luer-Lock adaptérom sa vzťahujú nasledujúce pokyny pre zaobchádzanie.



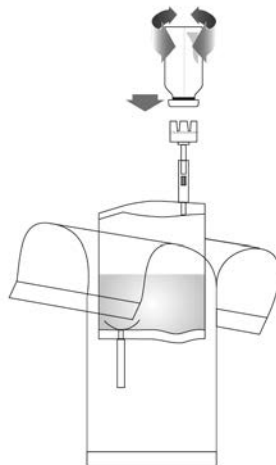
1. Odtrhnite ochranný obal, ale neodstráňte ho úplne! Tým ochránite koniec instilačného systému pred kontamináciou predtým než ho použijete.



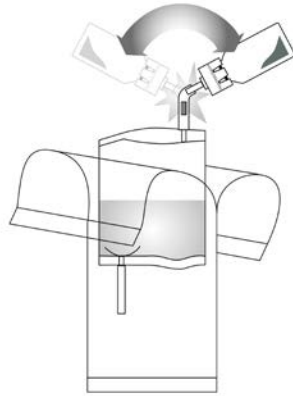
2. Odstráňte ochranné uzávery injekčnej liekovky a instilačného systému. Pripravte si sáčok na odpad.



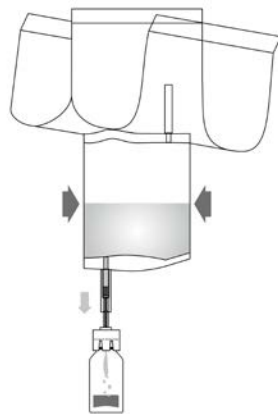
3. Pritlačte injekčnú liekovku s BCG-medac kolmo a pevne na adaptér instilačného systému. Injekčnú liekovku otočte 3 – 4-krát do oboch smerov.



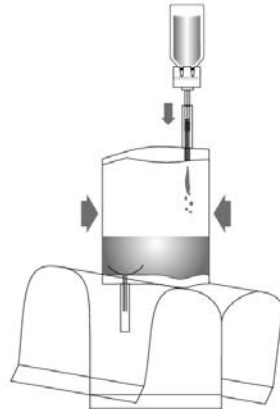
4. Prelomením otvorte mechanizmus v hadičke adaptéra opakovaným ohýbaním do oboch smerov. Tým spojíte systém. Držte, prosím, hadičku – nie injekčnú liekovku – počas procesu!



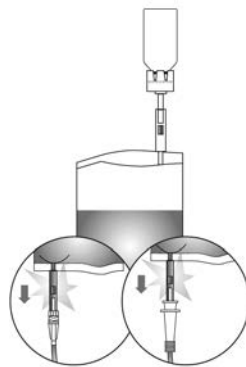
5. Napumpujte tekutinu do liekovky. Uistite sa, prosím, že injekčná liekovka nie je úplne plná!



- Otočte kombinovaný systém; napumpujte dnu vzduch s injekčnou liekovkou na vrchu. Prelejte rekonštituovaný BCG do instilačného systému. Injekčnú liekovku neodstraňujte.



- Ponechajte instilačný systém vo zvislej polohe. Teraz odstráňte ochranný obal úplne. Pripojte katérový adaptér na katéter. Potom prelomením otvoríte uzatvárací mechanizmus v hadičke ohýbaním do oboch smerov a instilujte liek. Na konci instilácie uvoľnite katéter pretlačením vzduchu. Ponechajte vak s rozpúšťadlom 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. REGISTRAČNÉ 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**

Júl 2018