REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BCG-medac pulbere și solvent pentru suspensie intravezicală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire un flacon conține cel puțin 2 x 10^8 și nu mai mult de 3 x 10^9 unități viabile BCG (bacil Calmette-Guérin) derivate din *Mycobacterium bovis* (nucleu de cristalizare RIVM derivat din nucleu Pasteur 1173-P2).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie intravezicală

Pulbere:
Pulbere albă sau aproape albă sau aglomerat poros cu nuanțe de galben și gri
Solvent:
Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul carcinomului vezical urotelial non-invaziv:
- tratamentul curativ al carcinomului *in situ*;
- tratamentul profilactic al recidivei:
  - carcinomului urotelial limitat la mucoasă:
    - Ta G1-G2 în caz de tumoră multifocală și/sau recidivantă;
    - Ta G3;
  - carcinomului urotelial în lamina propria, dar nu în musculatura vezicii urinare (T1);
  - carcinomului *in situ*.

4.2 Doze și mod de administrare

BCG-medac trebuie să fie administrat de medici cu experiență în această terapie.

BCG-medac este destinat pentru administrare intravezicală după reconstituire.
Pentru instrucțiuni privind reconstituirea suspensiei de BCG-medac înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Doze

Adulți și vârstnici
Conținutul unui flacon, reconstituit și diluat conform indicațiilor, este suficient pentru o instilație în vezica urinară.

Tratament adjuvant
Tratamentul cu BCG trebuie inițiat la aproximativ 2 - 3 săptămâni după rezecția transuretrală (RTU) sau biopsia vezicală și fără cateterizare traumatică; se va repeta la intervale săptămânale timp de 6 săptămâni. Cel puțin în cazul tumorilor cu risc mare, această terapie trebuie urmată de tratamentul de întreținere. Schemele terapeutice de întreținere sunt descrise mai jos.

Tratament de întreținere
Pe baza studiilor clinice, terapia de întreținere după inițiere este foarte recomandată. Schema de întreținere recomandată constă din 3 instilații intravezicale săptămânale administrate timp de cel puțin 1 an și până la 3 ani în lunile 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36. În această schemă se administrează până la 27 instilații de-a lungul unei perioade de trei ani.

Deși tratamentul de întreținere reduce recurența și ar putea reduce progresia, este posibil ca reacțiile adverse și disconfortul tratamentului să surclaseze beneficiile pentru unii pacienți. Astfel, evaluarea raportului beneficiu/risc și luarea în considerare a preferințelor pacientului sunt importante înainte de începerea sau continuarea tratamentului de întreținere. Necesitatea terapiei de întreținere trebuie să fie evaluată ulterior o dată la fiecare 6 luni după primul an de tratament în funcție de clasificarea tumorală și de răspunsul clinic.

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea BCG-medac la copii nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pacientul nu trebuie să bea nici un fel de lichid timp de 4 ore înainte și până la 2 ore după instilație.

Un cateter uretral este introdus în vezica urinară în condiții aseptice. Trebuie să se utilizeze o cantitate suficientă de lubrifiant pentru a reduce probabilitatea de traumatizare a mucoasei urinare și prin urmare riscul de complicații severe, și de asemenea pentru a reduce disconfortul asociat cu procedura pe care îl resimte pacientul. Vezica urinară trebuie golită înainte de instilația cu BCG. Golirea completă a vezicii urinare după cateterizare reduce restul de lubrifiant care este posibil să fi ajuns în vezică înainte de instilarea BCG-medac.

BCG-medac se introduce în vezica urinară cu ajutorul unui cateter, la presiune mică. Dacă este posibil, suspensia BCG-medac instilată trebuie să rămână în vezica urinară timp de 2 ore. Pe parcursul acestei perioade, suspensia trebuie să aibă un contact suficient cu întreaga suprafață mucoasă a vezicii urinare. De aceea, pacientul trebuie mobilizat cât mai mult posibil, sau, în cazul unui pacient imobilizat la pat, acesta trebuie să fie întors de pe spate pe abdomen și vice versa o dată la 15 minute. După 2 ore, pacientul trebuie să evacueze suspensia instilată, din poziție șezândă.

În cazul în care nu există contraindicații medicale specifice, se recomandă hiperhidratarea pacientului timp de 48 ore după fiecare instilație.

Pacienților tratați cu BCG-medac trebuie să li se dea prospectul și cardul de alertă pentru pacient.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

BCG-medac nu trebuie utilizat la pacienții imunosupresați sau la cei cu deficiențe imunitare congenitale sau dobândite datorate unei afecțiuni concomitente (de exemplu serologie HIV pozitivă, leucemie, limfom), terapiei anticanceroase (de exemplu citostatice, radioterapie) sau terapiei imunosupresoare (de exemplu corticosteroizi).

BCG-medac nu trebuie administrat persoanelor cu tuberculoză activă. Riscul de tuberculoză activă trebuie exclus prin anamneza adecvată și, dacă este indicat, prin teste diagnostice conform liniilor directoare locale.

Antecedente de radioterapie a vezicii urinare.

Tratamentul cu BCG-medac este contraindicat la femeile care alăptează (vezi pct. 4.6).

BCG-medac nu trebuie instilat înainte de 15 - 21 zile după o RTU, o biopsie vezicală sau o cateterizare traumatică.

Perforație vezicală care ar putea avea drept rezultat un risc crescut de infecții sistemice severe (vezi pct. 4.4).

Infecție acută a tractului urinar (vezi pct. 4.4). Leucocituria izolată asimptomatică și bacteriuria asimptomatică nu sunt contraindicații pentru terapia intravezicală cu BCG-medac, iar tratamentul profilactic cu antibiotice nu este necesar.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

BCG-medac nu poate fi utilizat pentru administrare subcutanată, intradermică, intramusculară sau intravenoasă și nici pentru vaccinare.

Tratamentul simptomelor, semnelor sau sindromului

Vezi pct. 4.8.

Precauții la manipulare
BCG-medac nu trebuie să fie manipulat în aceeași încăpere sau de aceleași persoane care prepară medicamentele citotoxice pentru administrare intravenoasă. BCG-medac nu trebuie să fie manipulat de o persoană care prezintă imunodeficiență bine cunoscută. Trebuie evitat contactul BCG-medac cu pielea și mucoasele. Contaminarea poate determina o reacție de hipersensibilitate sau o infecție a zonei respective.

Pierderile prin curgere ale BCG-medac
Pierderile prin curgere ale suspensiei de BCG-medac trebuie să fie tratate cu un dezinfectant cu acțiune dovedită împotriva micobacteriilor. Scurgerea pe piele trebuie să fie tratată cu un dezinfectant corespunzător.

Igiena generală a pacientului
Se recomandă spălarea mâinilor și a zonei genitale după micțiune. Această observație este valabilă în special pentru primele micțiuni după instilația BCG. În caz de contaminare a leziunilor cutanate, se recomandă utilizarea unui dezinfectant adecvat.

Teste cu tuberculină
Teste cutanate
Tratamentul intravezical cu BCG-medac ar putea induce sensibilitate la tuberculină și poate îngreuna interpretarea ulterioară a testelor cutanate cu tuberculină pentru diagnosticarea infecțiilor micobacteriene. Prin urmare, reactivitatea la tuberculină trebuie să fie măsurată înainte de administrarea BCG-medac.

Detectarea bacilului Calmette-Guérin
Medicii trebuie să știe că un rezultat negativ la biopsia germinală și rezultatele negative la teste nu exclud o infecție sistemică cu BCG. În mai multe cazuri, nu au fost detectate organismele patogene deși pacientul avea infecție sistemică cu BCG. Metodele disponibile (microscopia, PCR și/sau culturile și/sau detectarea unei histologii compatibile cu tuberculoza) nu sunt fiabile.

Infecții/reacții sistemice severe la BCG
Instilația traumatică poate provoca evenimente de septicemie cu BCG cu șoc septic posibil și o situație care pune viața în pericol. Pentru opțiunile de tratament, vezi pct. 4.8.

Infecțiile tractului urinar trebuie excluse înainte de fiecare instilație vezicală cu BCG (inflamația membranei mucoase a vezicii urinare poate crește riscul de diseminare hematologică a BCG). Dacă este diagnosticată o infecție a tractului urinar în timpul tratamentului cu BCG, acesta trebuie întrerupt până când analiza urinară este normală și terapia cu antibiotice este completă.

Posibilitatea infecțiilor sistemice severe cu BCG și a necesității tratamentului tuberculostatic trebuie să fie luată în considerare înainte de instituirea terapiei cu BCG, în special la pacienții vârstnici (vezi „Pacienți vârstnici”) și la pacienții cu insuficiență hepatică.

Infecții/reacții sistemice severe cu BCG au fost raportate la mai puțin de 5 %. Pentru semne și simptome, vezi pct. 4.8.

Dacă se suspectează o infecție sistemică, trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase. Infecția cu BCG poate duce la deces. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.8.

Spre deosebire de infecțiile sistemice, sindromul Reiter se prezintă sub forma unei reacții în principal imunomediate, care nu este neapărat cauzată de BCG diseminat, ci ar putea fi declanșată și de BCG localizat în tractul urinar.

Febră sau hematurie masivă
Tratamentul trebuie amânat până la remisia febrei sau a hematuriei masive.

Capacitate vezicală mică
Riscul de contracție a vezicii urinare poate crește la pacienții cu capacitate vezicală mică.

HLA-B27
Pacienții cu HLA-B27 pozitiv pot avea risc crescut de apariție a artritei reacționale sau a sindromului Reiter.

Exacerbarea infecției cu BCG latente (inclusiv diagnostic tardiv)
Au existat raportări de cazuri unice în care bacteriile BCG au persistat în organism mai mulți ani. Aceste infecții cu BCG latente s-ar putea exacerba după mai mulți ani de la infecția inițială, prezentându-se în special sub forma pneumonitei granulomatoase, a abceselor, a anevrismelor infectate și a infecțiilor de la nivelul implanturilor, al grefelor sau al țesuturilor înconjurătoare. **Pacientul trebuie să fie informat cu privire la posibilitatea exacerbării tardive a infecțiilor cu BCG latente și trebuie să fie educat cu privire la acțiunile care se impun dacă apar simptome cum sunt febra și scăderea în greutate cu cauză necunoscută**.
Dacă se suspectează exacerbarea unei infecții cu BCG latente, trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase.

Pacienți vârstnici
Administrarea BCG la pacienții vârstnici nu este contraindicată. Totuși, riscul unei infecții/reacții sistemice la BCG trebuie să fie luat în considerare înainte de efectuarea primei administrări. Pacienții vârstnici pot suferi de insuficiență renală sau hepatică care ar pute influența tratamentul cu medicamente tuberculostatice în cazul unei infecții/reacții la BCG sistemice severe. De asemenea, se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților vârstnici cu stare generală redusă.

Sarcină
BCG-medac nu se recomandă în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

Pacienți care au contact cu persoane imunodeprimate
Pacienții tratați cu BCG-medac trebuie să ia măsuri de igienă adecvate dacă intră în contact cu persoane imunodeprimate. *M. bovis* este mai puțin patogenică decât *M. tuberculosis* și încă nu s-a raportat transmiterea de la o persoană la alta, însă nu poate fi exclusă, în special la pacienții imunodeprimați.

Transmitere sexuală
Până în prezent, nu a fost raportată transmiterea pe cale sexuală a BCG-medac, dar se recomandă folosirea prezervativului în timpul raportului sexual timp de o săptămână de la tratamentul cu BCG.

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Bacteriile BCG sunt sensibile la medicamentele tuberculostatice [de exemplu etambutol, streptomicină, acid p-aminosalicilic (PAS), izoniazidă (INH) și rifampicină], antibiotice și antiseptice. A fost descrisă rezistență față de pirazinamidă și cicloserină.

În timpul tratamentului cu instilații intravezicale cu BCG, trebuie evitată administrarea concomitentă a tuberculostaticelor și antibioticelor, cum sunt fluorochinolone, doxiciclină sau gentamicină, datorită sensibilității BCG la aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina
Datele provenite din utilizarea BCG-medac la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Nu au fost efectuate studii asupra funcției de reproducere la animale. Nu este recomandată administrarea BCG-medac în timpul sarcinii.

Alăptarea
Există informații insuficiente cu privire la excreția BCG/metaboliților acestuia în laptele uman. BCG-medac este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea
S-a constatat că tratamentul BCG intravezical afectează advers spermatogeneza și ar putea cauza oligospermie sau azoospermie. Studiile la animale sugerează că aceste efecte ar putea fi tranzitorii și reversibile. Cu toate acestea, bărbații trebuie să solicite recomandări cu privire la posibilitatea conservării spermei înainte de începerea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Simptomele locale sau sistemice din timpul tratamentului cu BCG-medac pot influența negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele de mai jos sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), rare (≥ 1/10000 și < 1/1000), foarte rare (< 1/10000) sau cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	**Frecvența și reacțiile adverse**
Infecții și infestări	Foarte frecvente cistită și reacții inflamatorii (granulom) ale vezicii urinare, prostatită granulomatoasă asimptomatică Mai puțin frecvente infecții ale tractului urinar, orhită, epididimită, prostatită granulomatoasă simptomatică, reacție/infecție sistemică severă la BCG, septicemie cu BCG, pneumonie miliară, abces cutanat, sindrom Reiter (conjunctivită, oligoartrită asimetrică și cistită) Rare infecții vasculare (de exemplu anevrism infectat), abces renal Foarte rare infecție cu BCG a implanturilor și țesuturilor învecinate (de exemplu infecția grefei aortice, defibrilatorului cardiac, atroplastiei șoldului sau genunchiului), infecție nodulară limfatică regională, osteomielită, infecții ale măduvei osoase, peritonită, abces al mușchiului psoas, infecție a glandului penian, orhită sau epididimită rezistentă la tratamentul tuberculostatic
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente citopenie, anemie Foarte rare limfadenită cervicală Cu frecvență necunoscută sindrom hemofagocitar
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente reacție sistemică tranzitorie la BCG (febră < 38,5°C, simptome asemănătoare gripei incluzând stare de rău general, febră, frisoane, disconfort general, mialgie) Foarte rare reacții de hipersensibilitate (de exemplu edem al pleoapelor, tuse)
Tulburări oculare	Foarte rare corioretinită, conjunctivită, uveită
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente hipotensiune arterială Foarte rare fistulă vasculară Cu frecvență necunoscută vasculită (inclusiv vasculită la nivelul sistemului nervos central)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente granulom pulmonar
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente greață Frecvente Diaree, durere abdominală Foarte rare vărsături, fistule intestinale
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente erupții cutanate
Tulburări musculo-	Frecvente

scheletice și ale țesutului conjunctiv	mialgie Mai puțin frecvente artrită, artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente polakiurie cu disconfort și durere Frecvente incontinență urinară Mai puțin frecvente hematurie macroscopică, retenție vezicală, obstrucție de tract urinar, contracție vezicală Cu frecvență necunoscută insuficiență renală, pielonefrită, nefrită (inclusiv nefrită tubulointerstițială, nefrită interstițială și glomerulonefrită)
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Cu frecvență necunoscută tulburări genitale (de exemplu durere vaginală, dispareunie), oligospermie, azoospermie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente oboseală Frecvente febră < 38,5 °C Foarte rare edem periferic
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente creștere a valorii enzimelor hepatice Cu frecvență necunoscută creștere a valorii antigenului specific prostatic (PSA)

Reacțiile adverse ale tratamentului cu BCG sunt frecvente dar, în general, sunt ușoare și tranzitorii. De obicei, reacțiile adverse cresc o dată cu numărul de instilații cu BCG.

În cazuri frecvente poate să apară mialgie, iar în cazuri mai puțin frecvente pot să apară artrite/artralgii și erupții cutanate. În majoritatea cazurilor de artrită, artralgii și erupții cutanate, acestea pot fi atribuite reacțiilor de hipersensibilitate ale pacientului la BCG. În unele cazuri poate fi necesară întreruperea administrării BCG-medac.

Reacţii adverse locale
Disconfortul, disuria și polakiuria apar la până la 90 % dintre pacienți. Cistita și reacțiile inflamatorii (granulomatoase) pot reprezenta o parte esențială a activității antitumorale. Pentru tratamentul simptomelor vezi tabelul de mai jos. Alte reacții adverse locale observate mai puțin frecvent: hematurie macroscopică, infecții ale tractului urinar, retracție vezicală, obstrucție urinară, orhită și epididimită. Rareori, a fost observat abcesul renal. În plus, este posibil să apară afecțiuni genitale (de exemplu durere vaginală, dispareunie), cu frecvență necunoscută.

Reacţie sistemică tranzitorie la BCG
Pot să apară febră ușoară, simptome asemănătoare cu ale gripei și stare de disconfort general. De obicei, aceste simptome dispar în 24 - 48 ore și trebuie aplicat un tratament simptomatic standard. Aceste reacții reprezintă semne ale unei reacții imunitare incipiente. Toți pacienții tratați cu acest medicament trebuie monitorizați cu atenție și sfătuiți să raporteze orice caz de febră sau alte evenimente cu altă localizare decât tractul urinar.

Reacţii adverse/infecţii sistemice severe
Este dificil de făcut deosebirea dintre o infecție cu BCG și o reacție imună la BCG, deoarece simptomele sunt foarte similare la început. Spre deosebire de aceasta, o reacție la BCG sistemică tranzitorie este o reacție adversă foarte frecventă care trebuie să fie diferențiată.

Semnele și simptomele clinice ale unei infecții/reacții la BCG în stadiu incipient sunt febră > 39,5 °C timp de cel puțin 12 ore, febră > 38,5 °C timp de cel puțin 48 ore și înrăutățirea stării generale. Semnele tipice ale unei infecții sunt apariția următoarelor: pneumonie miliară, hepatită granulomatoasă, valori anormale ale testelor funcționale hepatice (în special creșterea valorilor fosfatazei alcaline), disfuncții organice (altele decât ale tractului genito-urinar) cu inflamație granulomatoasă la biopsie, în timp. Dacă se suspectează o infecție sistemică, trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase. Infecția cu BCG poate duce la deces.

Deși simptomele unei infecții sistemice cu BCG nu sunt diferite de tuberculoză, nu este necesară izolarea pacientului, deoarece *M. bovis* este mai puțin patogenică la om decât *M. tuberculosis*.

<u>În cazul exacerbării unei infecții latente</u>, pacienții se prezintă de obicei cu simptome de febră și scădere ponderală cu cauză necunoscută. Mai multe raportări de caz arată că diagnosticul este dificil de stabilit, deoarece simptomele variază și medicii nu suspectează o legătură cauzală cu infecția cu BCG.
Diagnosticul corect și precoce și, în consecință, tratamentul corespunzător este important pentru rezultat, în special la pacienții vârstnici sau debili, pentru evitarea deceselor. **Rețineți că este disponibil un card de alertă pentru pacient, care se concentrează pe acest subiect, care trebuie să fie înmânat pacientului (vezi și pct. 4.4).**
Dacă se suspectează o exacerbare a infecției cu BCG latente trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase.

Poate fi recomandată utilizarea suplimentară de corticosteroizi în caz de sepsis, reacții granulomatoase (de exemplu la nivelul plămânilor sau al ficatului) și alte reacții mediate imunitar.

Pentru recomandările de tratament vezi tabelul de mai jos.

Tratamentul simptomelor, semnelor și sindroamelor	
Simptome, semne sau sindroame	**Tratament**
1) Simptome de iritație vezicală care durează < 48 ore	*Tratament simptomatic*
2) Simptome de iritație vezicală care durează ≥ 48 ore	Se întrerupe tratamentul cu BCG-medac și se începe tratament cu chinolone. Dacă după 10 zile nu se constată o rezolvare completă, se administrează izoniazidă (INH)*) timp de 3 luni. În cazul tratamentului tuberculostatic, tratamentul cu BCG-medac trebuie întrerupt definitiv.
3) Infecție bacteriană concomitentă a tractului urinar	Se amână tratamentul cu BCG-medac până când analiza urinei se normalizează și tratamentul cu antibiotice este complet.
4) Alte reacții adverse ale aparatului uro-genital: prostatită granulomatoasă simptomatică, epididimită și orhită, obstrucție uretrală și abces renal	Se întrerupe tratamentul cu BCG-medac. Se administrează izoniazidă (INH)*) și rifampicină*) timp de 3 - 6 luni, în funcție de severitate. În caz de tratament tuberculostatic, tratamentul cu BCG-medac trebuie întrerupt definitiv.
5) Febră mai mică de 38,5 °C care durează mai puțin de 48 ore	Tratament simptomatic cu paracetamol.
6) Erupții cutanate, artralgii sau artrite sau sindrom Reiter	Se întrerupe tratamentul cu BCG-medac. Se planifică o consultație la un specialist în boli infecțioase. Se administrează antihistaminice sau antiinflamatoare nesteroidiene. Terapia cu cortizon trebuie să fie luată în considerare în cazul unei reacții mediate imunitar. Dacă pacientul nu răspunde, se administrează izoniazidă*) timp de 3 luni. În caz de tratament tuberculostatic, tratamentul cu BCG-

	medac trebuie întrerupt definitiv.
7) Reacție sistemică la BCG**) fără semne de șoc septic	Se întrerupe definitiv tratamentul cu BCG-medac. Se planifică o consultație la un specialist în boli infecțioase. Se administrează un tratament tuberculostatic trivalent*) timp de 6 luni și terapie cu corticosteroizi în doze mici.
8) Reacție sistemică la BCG cu semne de șoc septic	Se întrerupe definitiv tratamentul cu BCG-medac. Se administrează imediat un tratament tuberculostatic trivalent*) combinat cu corticoterapie în doze mari pe termen scurt. Sunt necesare informații din partea unui specialist în boli infecțioase.

*) Precauții: bacteriile BCG sunt sensibile la toate tuberculostaticele folosite în mod curent, cu excepția pirazinamidei. Dacă este necesar un tratament tuberculostatic trivalent, combinația recomandată de obicei este izoniazidă (INH), rifampicină și etambutol.
**) A se vedea definiția de mai sus

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro/.
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Apariția unui supradozaj este puțin probabilă, deoarece un flacon de BCG-medac corespunde unei doze.

Nu sunt disponibile date care să indice că supradozajul poate determina alte simptome decât cele descrise ca reacții adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulatoare, alte imunostimulatoare, codul ATC: L03AX03.

BCG-medac este o suspensie liofilizată a bacilului viu *Calmette-Guérin* cu potențial infecțios redus derivat din *Mycobacterium bovis*, tulpina RIVM.

Mecanism de acțiune

BCG-medac stimulează sistemul imunitar și are o activitate antitumorală.

Datele studiilor efectuate sugerează că BCG acționează ca imunostimulant nespecific, nu printr-un singur mecanism, ci printr-o varietate de acțiuni care implică celulele sistemului imunitar. BCG are un efect stimulator asupra splinei, îmbunătățește funcționarea macrofagelor din splină și activează celulele *natural-killer*. Instilarea de BCG stimulează creșterea numărului granulocitelor, monocitelor/macrofagelor și limfocitelor T, indicând o activare locală a sistemului imunitar. De asemenea, crește și numărul citokinelor IL_1, IL_2, IL_6 și TNF_α.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Majoritatea bacililor sunt excretați prin urină în primele ore de la instilare. Până în prezent, nu se cunoaște dacă microbacteria poate traversa peretele urotelial intact. Au existat raportări de cazuri izolate în care bacteriile BCG au persistat în tractul urinar timp de peste 16 luni (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Tulpina RIVM a BCG a fost testată la mai multe specii de animale în ceea ce privește toxicitatea, proprietățile imunostimulatoare și activitatea antitumorală. Dozele mari de BCG au produs o întârziere a creșterii în greutate la șoarece și, de asemenea, s-au observat tulburări hepatice. Injectarea intravenoasă la iepure a părut a fi pirogenă. Instilările repetate la cobai au indus reacții inflamatorii în peretele vezical. Ca reacții adverse neașteptate, la dozele mari au apărut leziuni granulomatoase în ficat și plămâni. Aplicarea intravezicală la câine a evidențiat apariția unor leziuni mecanice minime ale uroteliului, dar nu a fost observat nici un semn de inflamație activă în stroma suburotelială.
Nu au fost efectuate studii de mutagenitate, carcinogenitate și asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere: poligelină, glucoză anhidră și polisorbat 80.
Solvent: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Lubrifiantul cateterului conține digluconat de clorexidină.

6.2 Incompatibilități

BCG-medac este incompatibil cu soluțiile hipotone și hipertone.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani sau 3 ani atunci când cantitatea de unități viabile la eliberare este mai mare de 5×10^8 cfu/flacon, în niciun caz nu mai mult de 4 ani de la data recoltării.

După reconstituire, produsul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere în flacon din sticlă incoloră tip I cu un dop din cauciuc + 50 ml de solvent în pungă (PVC) cu un conector de flacon și adaptor pentru cateter (conic sau adaptor Luer-Lock).

Mărimi de ambalaj (adaptor conic): 1, 3 sau 5, cu sau fără cateter(e), conector(i).
Mărimi de ambalaj (adaptor Luer-Lock): 1 sau 3, cu sau fără cateter(e).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

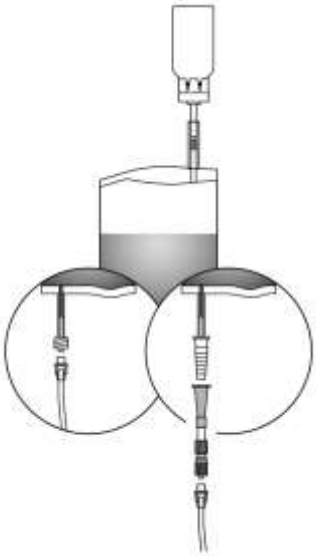
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare/manipulare

Administrarea cateterului trebuie efectuată cu grijă, pentru a evita vătămarea epiteliului, care ar putea determina apariția unei infecții BCG sistemice. Se recomandă utilizarea unui lubrifiant pentru a minimiza riscul de cateterizare traumatică și a reduce disconfortul pacientului. Este posibil ca femeile să necesite mai puțin lubrifiant decât bărbații. Golirea vezicii după cateterizare reduce cantitatea de lubrifiant rezidual înainte de aplicarea BCG.

Înainte de utilizare, suspensia trebuie reconstituită în condiții aseptice cu soluție sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (vezi mai jos). Înainte de utilizare, suspensia se amestecă prin rotire ușoară. A se evita contactul pielii cu BCG-medac. Se recomandă folosirea mănușilor.
Particulele macroscopice vizibile nu afectează eficacitatea și siguranța medicamentului.
Pentru informații suplimentare privind cateterul, vă rugăm să consultaț instrucțiunile corespunzătoare de utilizare.

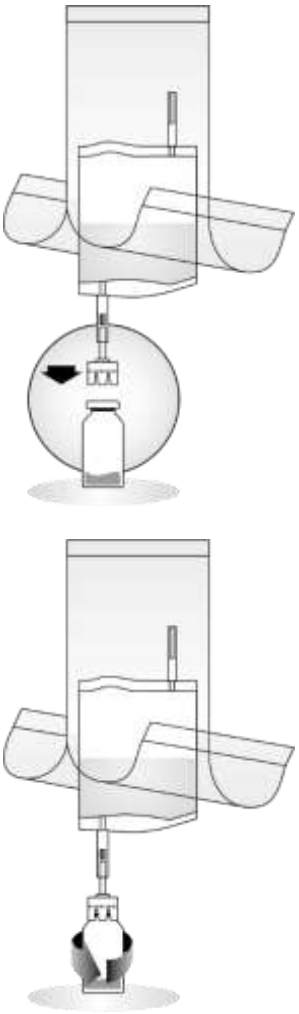
Următoarele instrucțiuni de manipulare se aplică pentru sistemul cu adaptor conic sau Luer-lock.



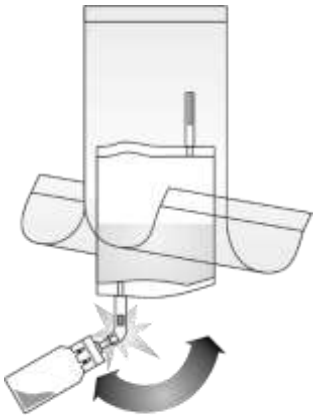
1. Se desface ambalajul de protecție, dar nu se îndepărtează complet! Acesta va proteja vârful sistemului de instilare împotriva contaminării, până în ultimul minut.

2. Se scot capacele flaconului și sistemului de instilare. Se folosește o pungă pentru deșeuri.

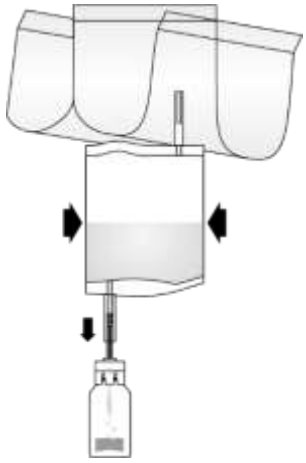
3. Se așază flaconul cu BCG-medac pe o suprafață solidă (de exemplu, pe masă) și se apasă conectorul de flacon al sistemului de instilare, ferm, în poziție verticală, pe flaconul cu BCG-medac. Se întoarce flaconul de 2 ori complet în aceeași direcție.



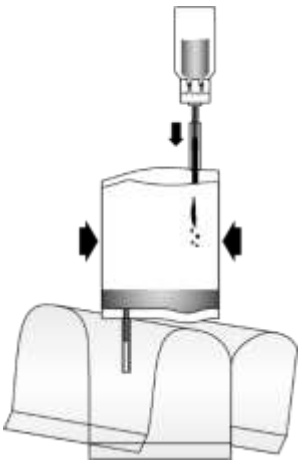
4. Se desface mecanismul din tubul conectorului de flacon prin îndoire repetată înainte și înapoi – astfel va fi stabilită legătura. Vă rugăm să țineți de tub – și nu de flacon – în timpul acestei proceduri!



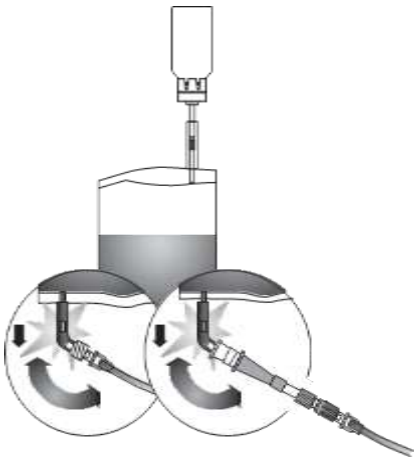
5. Se pompează lichidul în flacon, dar fără a umple flaconul în întregime. Dacă nu se poate realiza curgerea, întoarceți din nou flaconul de 2 ori complet în aceeași direcție, pentru a asigura penetrarea completă prin sept. Se repetă acest pas până când se realizează curgerea.



6. Se răstoarnă întregul sistem. Se pompează aer din sistemul de instilare în flaconul de deasupra și se introduce BCG-medac reconstituit în sistemul de instilare. Nu se scoate flaconul.



7. Se ține sistemul de instilare în poziție verticală. Acum se scoate complet ambalajul protector. Se conectează cateterul (și un connector [conic la Luer-Lock]) la sistemul de instilare. Acum se desface mecanismul de etanșare din secțiunea tubului, prin îndoire înainte și înapoi, și se instilează suspensia de BCG-medac în vezica urinară a pacientului. La finalul instilării, se eliberează cateterul eliminând complet aerul. Se strânge sistemul de instilare și se aruncă în sacul pentru deșeuri împreună cu cateterul.



Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3457/2011/01-02-03-04-05-06-07-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Mai 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2024

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.