

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

0. SPECIALITÁS DÁNIAI AZONOSÍTÓSZÁMA

8740

1. A GYÓGYSZER NEVE

BCG Culture 'SSI' por hólyagöblítő oldathoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Mycobacterium bovis BCG (Bacillus Calmette-Guérin) Danish 1331 törzs, élő attenuált, 30 mg/injekciós üveg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por hólyagöblítő oldathoz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Húgyhólyag primer/kiújuló urothelialis sejtes *in situ* carcinomájának kezelése. Húgyhólyag TA vagy T1 stádiumú, 1., 2. vagy 3. fokozatú primer vagy kiújuló felszínes urothelialis sejtes carcinomájának adjuváns kezelése transurethralis reszekciót követően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A készítmény intravesicalis instillációhoz való liofilizátum formájában, injekciós üvegekben kerül kiszerezésre. 4 injekciós üveg tartalmát (=összesen 120 mg) rendszerint 50 ml steril, izotóniás, tartósítószer-mentes nátrium-klorid-oldatban (konyhasóoldat) feloldva kell intravesicalisan alkalmazni hetente egyszer, 6 héten keresztül. Az irrigáció adott esetben megismételhető.

A kezelést 7–14 nappal a transurethralis beavatkozás után kell megkezdeni.

Gyermekek és serdülők:

Gyermekek esetében nincs tapasztalat.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

- Aktív tuberculosis. Ki kell zárni az aktív tuberkulózis lehetőségét azoknál a betegeknél, akiknek a Mantoux-próbája pozitív, mielőtt a BCG Culture 'SSI'-vel megkezdénék a kezelésüket.
- Tuberkulózis elleni gyógyszerekkel, például izoniaziddal, rifampicinnel és etambutollal végzett kezelés.
- Csökkent immunválasz, függetlenül attól, hogy azt veleszületett-e vagy betegség, gyógyszeres kezelés vagy egyéb kezelés okozza-e.
- HIV-fertőzés.

- Terhesség és szoptatás.
- A húgyhólyag sugárterápiája az anamnézisben.
- A BCG-vel vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A BCG Culture 'SSI' kezelést csak a rosszindulatú betegségekben és azok kezelésében speciális szakértelemmel rendelkező orvosok végezhetik.

- A BCG Culture 'SSI' kizárólag intravesicalis instilláció céljára alkalmazható.
- A BCG Culture 'SSI' nem alkalmazható BCG vakcinálás céljára.
- Az intravesicalis instilláció előtt Mantoux-próbát kell végezni. Ha a teszt eredménye pozitív, a BCG Culture 'SSI' alkalmazása ellenjavallt, amennyiben további orvosi bizonyítékok is alátámasztják az aktív TBC-fertőzést.
- A húgyúti fertőzést valamennyi BCG Culture 'SSI'-vel végzett hólyagöblítés előtt ki kell zárni (a húgyhólyag nyálkahártyájának gyulladása növelheti a BCG hematológiai szóródásának kockázatát). Ha a BCG-kezelés alatt húgyúti fertőzést diagnosztizálnak, a kezelést meg kell szakítani addig, amíg a vizelettenyésztés eredménye negatívvá nem válik és az antibiotikumokkal és/vagy antiszeptikumokkal történő kezelést le nem állították.
- Kifejezett haematuria. Ennek előfordulása a húgyúti nyálkahártya sérüléseire utaló tünetnek tekinthető, ezért a kezelést abba kell hagyni vagy el kell halasztani a haematuria teljes gyógyulásáig vagy spontán megszűnéséig.
- A húgycső vagy a húgyhólyag nyálkahártyájának károsodása, pl. ha azt traumatikus katéterezés váltja ki, a BCG Culture 'SSI' kezeléssel összefüggésben szisztémás BCG-fertőzést eredményezhet. A kezelést el kell halasztani a nyálkahártya gyógyulásáig.
- A traumatikus instilláció BCG septicaemiás reakciókat eredményezhet, amelyek szeptikus sokkhoz vezethetnek és halálos kimenetelűek is lehetnek.
- Az implantátumok és a transzplantátumok fertőzéséről számoltak be a BCG hólyagöblítő oldattal végzett kezelést követően például aneurysmában szenvedő vagy protézissel élő betegeknél.
- A betegeket minden hólyagöblítést követően ellenőrizni kell a szisztémás BCG-fertőzés tünetei és a toxicitási tünetek fennállására nézve.
- A kezelés megkezdése előtt ajánlott a potenciálisan HIV-pozitív betegek szűrése.
- A beteg partnerének védelme érdekében javasolt, hogy a beteg a hólyagöblítést követően egy hétig tartózkodjon a nemi közösüléstől vagy használjon óvszert.
- A BCG Culture 'SSI' alkalmazása érzékenyítheti a betegeket a tuberkulinnal szemben, ami pozitív Mantoux-próbát eredményez.
- Alacsony hólyagkapacitású betegeknél nőhet a húgyhólyag-kontrakciók kockázata.
- HLA-B27 szöveti típusú betegeknél súlyosbodhat a reaktív ízületi gyulladás vagy a Reiter-szindróma.
- A hólyagöblítő folyadék elkészítésének és beadásának aseptikus körülmények között kell történnie.
- A BCG Culture 'SSI'-t nem szabad ugyanabban a helyiségben vagy ugyanannak a személyzetnek kezelnie, mint akik intravénás beadásra szolgáló citosztatikumokat készítenek.
- A BCG Culture 'SSI' kiömlése a környezet BCG-vel történő kontaminációját okozhatja. A kiömlött BCG Culture 'SSI' készítményt ezért kórházi fertőtlenítőszerrel vagy 10%-os klóraminoldattal átnedvesített papírral legalább 10 percre le kell fedni. Minden hulladékanyagot potenciálisan veszélyes hulladékként kell megsemmisíteni.
- A személyzet autoinokuláció útján, például a bőrön található nyílt seben keresztül, a BCG Culture 'SSI' belégzése vagy lenyelése útján fertőződhet a BCG-vel. A BCG-vel történt expozíciónak nincs egészségkárosító hatása az egészséges személyekre nézve. Ha autoinokuláció bármilyen gyanúja merül fel, javasolt azonnal Mantoux-próbát végezni a bőrön, majd 6 hét elteltével javasolt ismételt elvégezni a próbát.
- A csökkent immunválaszú betegeknél kerülniük kell a BCG-vel kezelt betegekkel való érintkezést.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A BCG Culture 'SSI' érzékeny a legtöbb antibiotikumra (a BCG törzs antibiotikumokkal szembeni érzékenységét lásd a 4.8 pontban). Az egyidejű antibiotikum-kezelés befolyásolhatja a BCG Culture 'SSI' hatását. Ha a beteget antibiotikumokkal kezelik, akkor javasolt a hólyagöblítés elhalasztása az antibiotikum-kezelés befejezéséig (lásd még 4.3 pont).

Az immunszuppresszánsok, a myelosuppressziót okozó anyagok és/vagy a sugárterápia befolyásolhatják az immunválaszt és ezáltal a BCG Culture 'SSI' terápiás hatását is. Az ilyen típusú gyógyszerek ezért nem alkalmazhatók egyidejűleg a BCG Culture 'SSI'-vel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség:

A BCG Culture 'SSI' alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás:

A BCG Culture 'SSI' alkalmazása a szoptatás alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem jelentős.

A BCG Culture 'SSI' a mellékhatásai miatt kismértékben vagy mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Úgy tűnik, hogy a toxicitás és a mellékhatások közvetlenül összefüggenek az egy kúra során beadott BCG életképes csíraszámának (CFU) kumulatív mennyiségével. A kezelés cystitist és gyulladós reakciókat (granulomákat) okoz, amelyek pollakiuriát és dysuriát idéznek elő a betegek kb. 90%-ánál. Ezek a reakciók feltehetően elengedhetetlenül fontosak a BCG daganatellenes aktivitása szempontjából. Ezek a tünetek általában az instilláció után 2 napon belül megszűnnek és nem igényelnek kezelést. A kezelés során a cystitis tünetei kifejezettebbé válhatnak és állandósulhatnak. A súlyos tünetek epizódjait napi 300 mg izoniaziddal és fájdalomcsillapítókkal lehet kezelni, amíg a tünetek nem enyhülnek.

A gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$) nemkívánatos hatások közé tartozik az általános rossz közérzet, enyhe vagy mérsékelt láz és/vagy influenzaszerű tünetek (láz, merevség, rossz közérzet és izomfájdalom). A tünetek általában az instilláció után 4 órán belül jelentkeznek és 24-48 órán át állnak fenn. A 39 °C-ot meghaladó láz általában 24-48 órán belül megszűnik, ha a beteget lázcsillapítókkal (lehetőleg paracetammal) és folyadékkal kezelik. Gyakran nehéz megkülönböztetni a komplikációmentes lázreakciókat a szisztémás BCG-fertőzés korai tüneteitől, amely esetben tuberkulózis elleni kezelés javallt. Az olyan, 39 °C-ot meghaladó lázat, amely lázcsillapító kezelés ellenére 12 órán belül nem enyhül, szisztémás BCG-fertőzésnek kell tekinteni, ami klinikai diagnózist és kezelést igényel.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) Gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$) Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1000$) Nagyon ritka ($<1/10\ 000$)	Pollakiuria. A húgyhólyag nyálkahártyájának gyulladása. Kifejezett haematuria, átmeneti húgycsőelzáródás. Kontrahált húgyhólyag.
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1000$)	Bőrkiütés.

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)	Arthritis/arthralgia.
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések Gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $1/1000$) Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)	Cystitis ¹ . Orchitis. Szisztémás BCG-fertőzések ² .
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)	Rossz közérzet, subfebrilitas, influenzaszerű tünetek. 39 °C-ot meghaladó láz.
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)	Granulomás prostatitis.

¹ A fenntartó kezelés során a cystitis tünetei kifejezettebbé válhatnak és állandósulhatnak. Kifejezett tünetek esetén tuberkulózis elleni gyógyszerekkel végzett kezelés javasolt.

² A szisztémás BCG-fertőzések nagyon ritkák, de traumatikus katéterezés, húgyhólyag-perforáció, túlادagolás vagy korai BCG-instilláció után is megfigyelhetők az urothelialis sejtes carcinoma kiterjedt transurethralis reszekciója után. A szisztémás BCG-fertőzés tüdőgyulladás-ként, hepatitisként és/vagy cytopeniaként jelentkezhet egy olyan lázzal és rossz közérzettel kísért periódust követően, amely során a tünetek súlyosbodnak. A szisztémás BCG-fertőzés tüneteit mutató betegeket tuberkulózis elleni gyógyszerekkel kell kezelni, a tuberkulózis-fertőzések esetében alkalmazandó kezelési protokolloknak megfelelően. Ilyen esetekben a BCG Culture-ral végzett további kezelés ellenjavallt.

A BCG Culture-kezelés eredményeként fellépő szisztémás fertőzések vagy a tartósan fennálló helyi fertőzések helyes kezelésével kapcsolatban mindig szakorvos tanácsát kell kérni.

A BCG-törzs antibiotikum-érzékenysége:

Nincs hivatalos meghatározás a BCG Danish 1331 törzs tuberkulózis elleni gyógyszerekkel szembeni érzékenységre vonatkozóan. Ennek megfelelően a Mycobacterium tuberculosis-ra vonatkozó definíciót használják. Az izoniazid MIC-értéke a BCG Danish 1331 törzs esetében 0,4 mg/l, Bactec 460 módszer szerint. Nem határozták meg, hogy a M. bovis BCG az izoniazidra érzékenyként, közepesen érzékenyként vagy rezisztensként sorolható-e be, ha a MIC-érték 0,4 mg/l, de a Mycobacterium tuberculosis-ra vonatkozó kritériumok alapján a törzs az izoniazidra közepesen érzékenynek és a sztreptomycinre, a rifampicinre és az etambutolra teljes mértékben érzékenynek tekinthető.

A BCG Danish 1331 törzs pirazinamidra rezisztens.

Mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségek valamelyikén keresztül:

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450; H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túlادagolás

A BCG-fertőzés kockázata várhatóan megnő túlادagolás esetén. Túlادagolás esetén a beteget meg kell figyelni a szisztémás BCG-fertőzés tünetei tekintetében, és szükség esetén tuberkulózis elleni gyógyszerekkel kell kezelni (lásd 4.8 pont).

4.10 Kiadhatósági csoport

A

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakoterápiás csoport

L 03 AX 03 – BCG vakcina, egyéb immunstimulánsok

5.2 Farmakodinámiás tulajdonságok

A BCG immunterápia hatását különféle immunológiai reakcióknak tulajdonítják, amelyek még nem kerültek teljeskörűen leírásra.

Klinikailag bizonyított, hogy a BCG Culture 'SSI'-vel végzett immunterápia csökkenti a felszínes húgyhólyagrák kiújulását és feltehetően a progresszióját is.

5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

Nincs erre vonatkozó adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nincs erre vonatkozó adat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-glutamát-monohidrát

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerkészítményekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Elkészített oldat intravesicularis alkalmazásra: 4 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Injekciós üveg (Ph. Eur. I. típusú üveg), 30 mg.

Kiszerelés: 4 x 30 mg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az izotóniás sóoldat kivételével nem keverhető más gyógyszerkészítménnyel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerek megsemmisítésére vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AJ Vaccines A/S 5, Artillerivej,
DK-2300 Copenhagen, Dánia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

14785

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK DÁTUMA

1995. augusztus 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019. augusztus 16.