

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onko BCG 50

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego

BCG ad immunocurationem

BCG do immunoterapii

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Onko BCG 50

1 ampułka lub 1 fiolka z proszkiem zawiera:

Żywe, atenuowane prątki BCG - (*Bacillus Calmette-Guerin*), podszczep brazylijski Moreau – 50 mg.

1 ampułka lub 1 fiolka Onko BCG 50 zawiera od $1,5 \times 10^8$ do $6,0 \times 10^8$ żywych prątków BCG.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego.

Proszek o zabarwieniu białym lub jasnokremowym, suchy, bezpostaciowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt jest stosowany w leczeniu powierzchniowych, nabłonkowych, nieinwazyjnych guzów pęcherza moczowego:

- T_{is} - rak *in situ*
- T_a - rak nabłonkowy ograniczony tylko do błony śluzowej
- T₁ - rak nabłonkowy umiejscowiony w błonie właściwej pęcherza moczowego

Produkt Onko BCG 50 może być użyty mimo występowania działań niepożądanych (dyzurii, wzrostu temperatury ciała).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna dawka Onko BCG 50 odpowiadająca 1 dawce używanej do 1 wlewki dopęcherzowej, stanowi zawartość 1 ampułki lub 1 fiolki (50 mg) rekonstruowanej w 1 ml jałowego izotonicznego roztworu chlorku sodu.

Sposób podawania

Przed otwarciem szyjkę ampułki z proszkiem i ampułki z jałowym izotonicznym roztworem chlorku sodu przed i po nadpiłowaniu natomiast fiolkę przed i po zdjęciu plastikowej nasadki dokładnie zdezynfekować wacikiem zwilżonym 70% alkoholem etylowym i odczekać do wysuszenia.

Po otwarciu ampułki z proszkiem lub po przekłuciu gumowego korka fiolki z proszkiem, wprowadzić do tej ampułki lub fiolki 1 ml jałowego izotonicznego roztworu chlorku sodu za pomocą igły i strzykawki o pojemności co najmniej 50 ml.

Izotoniczny roztwór chlorku sodu należy wprowadzać powoli, delikatnym strumieniem po ściance ampułki lub fiolki. Następnie całą zawartość ampułki lub fiolki pobrać do wyżej wymienionej

strzykawki. Jeśli to konieczne, czynność należy powtórzyć do uzyskania jednolitej zawiesiny. Następnie do jednolitej zawiesiny w strzykawce dobieramy 49 ml jałowego izotonicznego roztworu chlorku sodu.

Opróżnić pęcherz moczowy z moczu za pomocą cewnika wprowadzonego poprzez cewkę moczową. Następnie wprowadzić przez cewnik całą porcję (50 ml) zawiesiny BCG za pomocą jałowej strzykawki 50 ml, czynność tę należy wykonywać powoli.

Chory nie powinien pić płynów przez 3 - 4 godziny przed i 2 godziny po podaniu produktu. Po podaniu produktu należy cewnik usunąć.

Podana zawiesina BCG musi pozostać w pęcherzu moczowym przez 2 godziny, w tym czasie chory zmienia co 15 minut pozycję ciała (na brzuch, na plecy i na boki), a po 2 godzinach opróżnia pęcherz. Podanie do pęcherza moczowego powinno być wykonane nie wcześniej niż 14 dni po pobraniu wycinka z guza lub śluzówki pęcherza albo po elektroresekcji guza (TUR).

Zabieg należy stosować jeden raz w tygodniu, przez sześć kolejnych tygodni. Aby uzyskać optymalną skuteczność, zawiesinę BCG należy podawać w schemacie podtrzymującym, wobec czego zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego jeden raz w tygodniu przez trzy kolejne tygodnie po 3, 6, 12, 18, 24, 30 i 36 miesiącach.

Istnieje wiele różnych schematów leczenia podtrzymującego, począwszy od 10 wlewek podawanych w ciągu 18-27 tygodni przez okres 3 lat. Nie można jednak jednoznacznie stwierdzić, który ze schematów jest najskuteczniejszy.

W przypadku stwierdzenia późnego nawrotu guza:

- *in situ* (T_{is}) po 12 miesiącach od ostatniej ekspozycji na prątki BCG,
- T_a i T₁ HG (wysokiego ryzyka) po 6 miesiącach od ostatniej ekspozycji na prątki BCG

należy ponowić pełną kurację.

Sposób oddawania moczu:

Po 2 godzinach od podania leku należy polecić choremu oddanie moczu, a o ile istnieją trudności w całkowitym opróżnieniu pęcherza (zaleganie moczu po mikcji) należy choremu wprowadzić do pęcherza cewnik opróżniając pęcherz z zalegającego moczu. Toaleta po mikcji jest odkażana typowymi preparatami dezynfekcyjnymi.

4.3 Przeciwwskazania

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

Dopęcherzowe podawanie produktu nie powinno być stosowane u osób:

- z wrodzonym lub nabytym defektem układu immunologicznego,
- leczonych immunosupresyjnie (np. kortykosteroidami, cytostatykami lub radioterapią),
- w ciąży, podczas laktacji lub kiedy jest podejrzenie ciąży,
- z zakażeniem układu moczowego, do czasu uzyskania jałowego posiewu moczu,
- ze znacznym krwawieniem z pęcherza moczowego,
- z czynną gruźlicą lub inną chorobą leczoną tuberkulostatykami,
- przed upływem 2-3 tyg. po TUR,
- z perforacją pęcherza moczowego.

Produkt nie może być stosowany w raku inwazyjnym pęcherza moczowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zalecana jest wstrzeźliwość płciowa w czasie 48 godzin od podania produktu do pęcherza moczowego. W ciągu przynajmniej 1 tygodnia od wlewki stosować prezerwatywy.

Produktu nie wolno stosować dożylnie, podskórnym i domięśniowo.

Po zastosowaniu produktu powinno się zwiększyć ilość płynów wypijanych przez 24 godziny po pierwszym oddaniu moczu. W tym czasie należy wypić co najmniej 12 szklanek płynów. Regularnie oddawać mocz.

Środki poślizgowe stosowane przy wprowadzaniu cewnika nie powinny zawierać substancji tuberkulostatycznych.

Zawiesinę prątków BCG do podania do pęcherza moczowego przygotować bezpośrednio przed wlewką.

Zaostrzenie utajonego zakażenia BCG (włączając opóźnioną diagnozę)

Istnieje możliwość, że po podaniu produktu leczniczego prątki BCG przetrwają w organizmie pacjenta przez kilka lat. Jest to definiowane jako utajone zakażenie BCG, które może zaostrzyć się po wielu latach od pierwotnej infekcji, szczególnie z ziarniniakowego zapalenia płuc, ropni, zakażenia w obrębie tętniaka, implantu, przeszczepu lub tkanki otaczającej. Pacjent musi zostać poinformowany o możliwości przejścia zakażenia utajonego w aktywną postać choroby wywołaną prątkami BCG oraz zaznajomiony odnośnie czynności jakie należy podjąć w przypadku, gdy wystąpią objawy takie jak gorączka i utrata wagi nieznanego pochodzenia. W przypadku podejrzenia aktywnej postaci zakażenia wywołanego prątkami BCG, należy skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w leczeniu chorób zakaźnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu nie należy stosować u osób leczonych równocześnie cytostatykami i sterydami podawanymi układowo. Sterydy stosowane miejscowo, nie stanowią przeciwwskazania do terapii lekiem.

W trakcie kuracji BCG powinno się ograniczać podawanie antybiotyków mogących działać bakteriobójczo na prątki, oraz podawanie pochodnych kwasu acetylosalicylowego (Aspiryna) i niektórych leków przeciwzakrzepowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Produktu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Jak każdy lek, Onko BCG 50 może powodować działania niepożądane.

Leczenie nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego produktem w podaniach dopęcherzowych jest dobrze tolerowane przez większość pacjentów, mogą jednak rzadko wystąpić niepożądane objawy zarówno miejscowe jak i ogólne.

Najczęstszym powikłaniem są objawy zapalenia pęcherza moczowego (cystitis acuta), występujące zwykle po drugim lub trzecim podaniu. Częstomocz, krwimocz, bolesne parcie na mocz występujące w dniu podania, ustępują zwykle po kilku godzinach.

Znane są również poważniejsze niepożądane następstwa terapii, jak ziarniniakowe zapalenie głębszych warstw ściany pęcherza moczowego, zapalenie gruczołu krokowego i/lub najądrzy z tworzeniem się ognisk martwicy serowatej.

U osób z zapaleniem gruczołu stercza lub utrzymującymi się stanami podgorączkowymi należy zastosować leczenie sześciotygodniowe stosując dwulekowe podawanie codziennie 10 mg/kg mc. rifampicyny (600 mg) i 5 mg/kg mc. izoniazydu (300 mg).

U osób z ciężkimi objawami septycznymi oraz z zapaleniem stawów można zastosować 4 miesięczny schemat leczenia podając:

- codziennie przez okres 2 miesięcy trzy leki:

10 mg/kg mc. rifampicyny, 5 mg/kg mc. izoniazydu i 15 mg/kg mc. etambutolu ,
oraz

- trzy razy w tygodniu przez okres kolejnych 2 miesięcy dwa leki:

600 mg rifampicyny i 10 mg/kg mc. izoniazydu.

Przy objawach zapalenia stawów konieczne jest niekiedy włączenie kortykosteroidów.

U chorych z wymienionymi wyżej objawami uogólnionego zakażenia należy bezwzględnie przerwać leczenie produktem.

Oprócz reakcji miejscowych mogą wystąpić reakcje ogólne jak: złe samopoczucie, krótkotrwały wzrost temperatury ciała (38°C – 39°C), dreszcze, nudności, bóle mięśniowe i stawowe, biegunka, ból w okolicy narządów płciowych.

Objawy ogólne zwykle utrzymują się przez 1 - 3 dni.

Bardzo rzadko wyżej wymienione objawy zmuszają do przerywania terapii i podania leków przeciwpłatkowych.

Obserwowano też zmiany ziarniniakowe w płucach i wątrobie.

Objawy niepożądane związane z ewentualną infekcją BCG ustępują zwykle po leczeniu przeciwpłatkowym.

Po podaniu Onko BCG 50 mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- **reakcja alergiczna:** może wystąpić trudność w oddychaniu, kaszel, wysypka, obrzęk twarzy,
- **zakażenie BCG:** może wystąpić kaszel, wysoka gorączka trwającą dłużej niż 12 godzin (temperatura powyżej $39,5^{\circ}\text{C}$) lub gorączka trwająca dłużej niż 2 dni (temperatura powyżej $38,5^{\circ}\text{C}$),
- żółte oczy lub skóra,
- szarawe lub białawe stolce,
- **inne:**
- gorączka (temperatura poniżej $38,5^{\circ}\text{C}$) z dreszczami, bólem głowy, bólem mięśni lub stawów trwająca powyżej 2 dni,
- wyraźny ból przy oddawaniu moczu lub nadmierne oddawanie moczu,
- stany zapalne gałki ocznej,
- krew w moczu (krwiomocz) (patrz Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych)

Zakażenie BCG po zakończeniu immunoterapii

W odosobnionych przypadkach zakażenie BCG może ujawnić się po zakończeniu terapii (patrz punkt 4.4). Diagnoza może być utrudniona ponieważ lekarze nie podejrzewają zwykle związku przyczynowego objawów z wcześniejszą terapią BCG. Wczesna diagnoza oraz prawidłowo dobrana terapia jest istotna dla wyniku leczenia, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku czy z obniżoną odpornością, aby uniknąć ciężkich powikłań. Jest opracowana Karta ostrzegawcza dla pacjenta skupiająca się na tym temacie, którą należy przekazać pacjentowi.

Dla złagodzenia odczuwania działań niepożądanych należy:

- zaprzestać palenia papierosów (jeśli pacjent jest palaczem tytoniu),
- odpoczywać przy odczuciu zmęczenia,
- unikać picia alkoholu,
- stosować się do wszystkich zaleceń lekarskich i przyjmować zalecane przez lekarza leki.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela poniżej została przygotowana zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz zalecane terminy).

Częstość występowania oceniano według następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ziarniniakowe zapalenie głębszych warstw ściany pęcherza moczowego	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
	Zakażenie BCG [kaszel, wysoka gorączka trwająca dłużej niż 12 godzin (temperatura powyżej 39,5°C) lub gorączka trwająca dłużej niż 2 dni (temperatura powyżej 38,5°C)]	
	Zapalenie gruczołu krokowego i/lub najądrzy z tworzeniem ognisk martwicy serowatej	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja alergiczna (trudności w oddychaniu, kaszel, wysypka, obrzęk twarzy)	
Zaburzenia oka	Stany zapalne gałki ocznej	
	Żółte oczy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zmiany ziarniniakowe w płucach	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	
	Nudności	
	Szarawe lub białawe stolce	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zmiany ziarniniakowe w wątrobie	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Żółta skóra	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe, bóle stawowe	
	Zapalenie stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne parcie na mocz występujące w dniu podania	
	Częstomocz	
	Krwiomocz	
	Nadmierne oddawanie moczu	
	Wyraźny ból przy oddawaniu moczu	
	Zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból w okolicy narządów płciowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze	
	Gorączka (poniżej 38,5°C) z dreszczami, bólem głowy, bólem mięśni lub stawów trwająca dłużej niż 2 dni	
	Krótkotrwały wzrost temperatury ciała (38°C - 39°C)	
	Złe samopoczucie	

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, 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

Przy podaniu za dużej dawki lub zbyt długiego utrzymywania produktu w pęcherzu należy kilkakrotnie przepłukać pęcherz moczowy jałowym, fizjologicznym roztworem chlorku sodu. Cewnikiem usunąć zalegający w pęcherzu mocz (u osób z zaleganiem moczu), a w razie wystąpienia objawów septycznych zastosować tuberkulostatyki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące, kod ATC: L03AX

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Prątki BCG znalazły zastosowanie jako nieswoisty czynnik immunostymulacyjny w leczeniu niektórych typów nowotworów.

Dopęcherzowe stosowanie BCG ma na celu zniszczenie pierwotnego guza lub opóźnienie czy zapobieżenie kolejnym jego nawrotom. Specyficzny mechanizm działania BCG nie jest całkowicie wyjaśniony. Uważa się, że działanie leku polega na stymulowaniu powstawania procesu zapalnego w obrębie ściany pęcherza, który broni organizm przed rozwojem choroby oraz pobudzeniu układu immunologicznego pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i toksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Sodu glutaminian

Rozpuszczalnik:
Izotoniczny roztwór chlorku sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie występują.

6.3 Okres ważności

2 lata
Produkt zużyć bezpośrednio po rekonstytucji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
W celu ochrony przed światłem przechowywać ampułki lub fiolki w opakowaniu zewnętrznym.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

50 mg proszku w ampułce lub fiolce ze szkła typu I i 1,0 ml rozpuszczalnika w ampułce ze szkła typu I w tekturowym pudełku - opakowanie po 1 lub 5.

Korek do fiolek wykonany jest z chlorobutyłowej lub bromobutyłowej gumy z powłoką silikonową. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zawiesinę prątków BCG do podania do pęcherza moczowego należy przygotować bezpośrednio przed wykonaniem zabiegu.

Wszystkie czynności związane z otwieraniem ampułek lub przekłuwaniem fiolek, wprowadzaniem rozpuszczalnika oraz przygotowywaniem jednolitej zawiesiny należy wykonywać tak, aby uniknąć zanieczyszczenia.

Do przygotowania wlewki należy używać tylko jałowych, jednorazowego użytku igieł i strzykawek. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synthaverse S. A.
ul. Uniwersytecka 10, 20-029 Lublin
tel. 81 533 82 21
faks 81 533 80 60
e-mail info@synthaverse.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr 4316

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 lipca 1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 lipca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO