

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BCG-medac
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zur intravesikalen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche:

BCG (Bacillus Calmette-Guérin) Bakterien Stamm RIVM abgeleitet von Stamm 1173-P2 2×10^8 bis 3×10^8 lebensfähige Einheiten

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zur intravesikalen Anwendung

Weißes Pulver und farblos klare Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung nicht-invasiver urothelialer Harnblasenkarzinome:

- kurative Behandlung eines Carcinoma in situ
- prophylaktische Behandlung zur Vermeidung eines erneuten Auftretens von:
 - urothelialen Karzinomen beschränkt auf die Schleimhaut:
 - Ta G1-G2 bei einem multifokalen Tumor und/oder Tumorrezidiv
 - Ta G3
 - urothelialen Karzinomen in der Lamina propria, aber nicht im Muskelgewebe der Blase (T1)
 - Carcinoma in situ

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird für eine Blaseninstillation benötigt.

Dauer der Anwendung**Carcinoma in situ**

Ein üblicher Behandlungsplan für eine initiale Therapie besteht aus einer intravesikalen Instillation von BCG-medac pro Woche für 6 aufeinanderfolgende Wochen. Die Behandlung mit BCG darf erst 2–3 Wochen nach einer transurethralen Resektion (TUR) begonnen werden. Nach einem behandlungsfreien Intervall von 4 Wochen sollte die intravesikale Behandlung mit einer mindestens einjährigen Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. Behandlungsschemata für die Erhaltungstherapie sind unten beschrieben.

Initiale Therapie (Prophylaktische Behandlung zur Vermeidung eines Wiederauftretens)

Die BCG-Therapie sollte etwa 2–3 Wochen nach einer TUR oder Blasenbiopsie und ohne eine traumatische Katheterisierung beginnen und im wöchentlichen Abstand 6 Wochen lang wiederholt werden. Bei Tumoren mit mittlerem oder hohem Risiko sollte eine Erhaltungstherapie angeschlossen werden.

Erhaltungstherapie

Ein Therapieschema besteht aus einer 12-monatigen Erhaltungstherapie mit Behandlungen in monatlichem Abstand. Ein anderes Schema besteht aus 3 Instillationen in wöchentlichem Abstand, die mindestens 1 Jahr lang und bis zu 3 Jahre in den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 verabreicht werden. In diesem Schema werden bis zu 27 Instillationen über einen Zeitraum von 3 Jahren verabreicht.

Die aufgeführten Behandlungsschemata verschiedener BCG-Stämme wurden in klinischen Studien an einer großen Anzahl von Patienten erprobt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt lässt sich nicht festlegen, ob ein Therapieregime dem anderen überlegen ist.

Auch wenn eine Erhaltungstherapie das Wiederauftreten verringert sowie ein weiteres Fortschreiten verringern kann, können die durch die Behandlung bedingten Nebenwirkungen und Beschwerden bei manchen Patienten den Nutzen überwiegen. Daher ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung der Patienten-Präferenzen wichtig, bevor mit einer Erhaltungstherapie begonnen oder diese fortgesetzt wird.

Art der Anwendung

BCG-medac sollte unter den gleichen Kautelen wie für eine intravesikale Endoskopie verabreicht werden.

Der Patient sollte über einen Zeitraum von 4 Stunden vor bis 2 Stunden nach der Instillation keine Flüssigkeit zu sich nehmen. Die Harnblase muss vor der BCG-Instillation entleert sein. BCG-medac wird in die Blase mit Hilfe eines Einmal-Katheters und mit geringem Druck eingeführt. Die instillierte Suspension sollte für etwa 2 Stunden in der Blase verbleiben. Während dieser Zeit sollte die Suspension einen ausreichenden Kontakt mit der gesamten Schleimhautoberfläche haben. Es sollte daher darauf geachtet werden, dass der Patient so weit wie möglich mobil bleibt. Nachdem die Suspension 2 Stunden in der Harnblase geblieben ist, entleert der Patient sitzend die Blase.

Sofern keine besondere medizinische Gegenanzeige besteht, wird eine Hyperhydratation des Patienten für 48 Stunden nach jeder Instillation empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BCG-medac bei Kindern ist nicht erwiesen. BCG-medac darf bei dieser Patientengruppe daher nicht angewendet werden.

Es gibt keine speziellen Hinweise für die Anwendung bei älteren Patienten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

BCG-medac darf nicht bei immunsupprimierten Patienten oder Personen mit einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche angewandt werden. Dabei ist unerheblich, ob diese Beeinträchtigung

durch eine gleichzeitige Erkrankung (z. B. positive HIV-Serologie, Leukämie, Lymphom), Krebstherapie (z. B. Zytostatika, Bestrahlung) oder eine immunsuppressive Therapie (z. B. Kortikosteroide) erworben wurde.

Patienten mit einer aktiven Tuberkulose darf BCG-medac nicht verabreicht werden. Das Risiko einer aktiven Tuberkulose muss durch eine entsprechende Anamnese und, falls erforderlich, durch diagnostische Untersuchungen gemäß nationalen Anforderungen ausgeschlossen werden.

Eine Radiotherapie der Blase in der Vorge-schichte.

Die Behandlung mit BCG-medac ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

BCG-medac darf erst 2–3 Wochen nach einer TUR, einer Blasenbiopsie oder einer traumatischen Katheterisierung begonnen werden.

Perforation der Blase (siehe Abschnitt 4.4).

Akute Infektion des Harntraktes (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

BCG-medac darf nicht subkutan, intradermal, intramuskulär, intravenös oder zur Impfung gegen Tuberkulose verabreicht werden.

Symptome, Symptomenkomplexe und deren Behandlung

Siehe Abschnitt 4.8.

Anzahl der BCG-Instillationen

Nebenwirkungen einer Behandlung mit BCG-medac sind häufig, aber im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Sie nehmen mit der Anzahl der Instillationen zu.

Schwere systemische BCG-Infektion/-Reaktion

Über systemische BCG-Infektionen/-Reaktionen wurde selten berichtet. Sie werden charakterisiert durch Fieber über 39,5 °C über mindestens 12 Stunden, Fieber über 38,5 °C über mindestens 48 Stunden, miliare Pneumonie, granulomatöse Hepatitis, Abweichungen im Leberfunktionstest, organische Dysfunktion (außer im Urogenitaltrakt) mit Granulomen in der Biopsie, Reiter-Syndrom.

Die Möglichkeit einer schweren BCG-Infektion sollte vor Beginn der Therapie bedacht werden.

Eine traumatische Instillation kann BCG-bedingte, septische Ereignisse mit möglichem septischem Schock und potenziell fatalen Folgen fördern.

Eine Infektion des Harntraktes sollte vor jeder Blaseninstillation von BCG-medac ausgeschlossen werden. Eine Entzündung der Blaseschleimhaut kann das Risiko einer hämatologischen Dissemination erhöhen. Wenn eine Infektion des Harntraktes während einer BCG-Therapie diagnostiziert wird, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis sich der Urinbefund normalisiert hat und eine antibiotische Behandlung abgeschlossen wurde.

Eine Infektion von Implantaten und Organersatz wurde bei Patienten mit z. B. Aneurysma oder Prothesen beobachtet.

Persistenz von BCG

Es wurde über Einzelfälle berichtet, bei denen die BCG-Bakterien länger als 16 Monate in den Harnwegen verblieben sind.

Fieber oder Makrohämaturie

Im Falle eines begleitenden Fiebers oder einer Makrohämaturie sollte die Behandlung bis zum Abklingen der Symptome verschoben werden.

Niedrige Blasenkapazität

Das Risiko einer Schrumpfbhase kann bei Patienten mit einer niedrigen Blasenkapazität erhöht sein.

HLA-B27

Bei Patienten mit positivem HLA-B27 kann vermehrt eine reaktive Arthritis oder ein Reiter-Syndrom auftreten.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Umgang mit BCG-medac sollte weder im selben Raum noch durch dasselbe Personal erfolgen, das Zytostatika zur intravenösen Anwendung vorbereitet. Das Präparat sollte nicht durch Personen mit einer bekannten Immunschwäche zubereitet werden. Der Kontakt von BCG-medac mit der Haut und den Schleimhäuten ist zu vermeiden. Eine Kontaminierung kann zu einer allergischen Reaktion oder einer Infektion der betroffenen Stelle führen.

Patienten mit Immunschwäche

Patienten mit einer bekannten Immunschwäche müssen den Kontakt mit Patienten vermeiden, die mit BCG-medac behandelt werden, auch wenn bisher keine Übertragung von Mensch zu Mensch berichtet wurde.

Hauttest auf Tuberkulin

Die intravesikale Behandlung mit BCG-medac kann eine Empfindlichkeit gegenüber Tuberkulin bewirken und dadurch die nachfolgende Interpretation eines Hauttests auf Tuberkulin im Rahmen der Diagnose einer mycobakteriellen Infektion erschweren. Daher kann ein Test auf Tuberkulin vor einer Anwendung von BCG-medac erfolgen.

Schwangerschaft

Die Anwendung von BCG-medac während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Sexuelle Übertragung

Über eine sexuelle Übertragung von BCG-Bakterien wurde bisher nicht berichtet, es wird aber empfohlen, während des Geschlechtsverkehrs für eine Woche nach der BCG-Instillation ein Kondom zu benutzen.

Allgemeine Hygiene

Es wird empfohlen, nach dem Wasserlassen Hände und Genitalbereich zu waschen. Dies betrifft vor allem die ersten Male nach einer BCG-Instillation. Sind verletzte Hautpartien kontaminiert, wird die Anwendung eines geeigneten Desinfektionsmittels empfohlen.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit und Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<p>Sehr häufig ($\geq 1/10$):</p> <p>Zystitis und entzündliche Reaktionen (Granulomata) der Blase</p> <p>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):</p> <p>Harnwegsinfektion, Orchitis, schwere systemische BCG-Reaktion/-Infektion, BCG-Sepsis, miliare Pneumonie, Hautabszesse, Reiter-Syndrom (Konjunktivitis, asymmetrische Oligoarthritis und Zystitis)</p> <p>Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$):</p> <p>Gefäßinfektionen (z. B. infiziertes Aneurysma), Nierenabszess</p> <p>Sehr selten ($< 1/10.000$):</p> <p>BCG-Infektion von Implantaten und dem umgebenden Gewebe (z. B. Aortentransplantat, Defibrillator, Hüft- oder Knieprothese), zervikale Lymphadenitis, regionale Lymphknoteninfektion, Osteomyelitis, Knochenmarkinfektion, Psoas-Abszess, Infektion der Glans Penis, gegenüber Tuberkulostatika resistente Orchitis oder Epididymitis</p>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<p>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):</p> <p>Zytopenie, Anämie</p> <p>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):</p> <p>Hämophagozytisches Syndrom</p>
Erkrankungen des Immunsystems	<p>Sehr häufig ($\geq 1/10$):</p> <p>Vorübergehende systemische BCG-Reaktion (Fieber $< 38,5^\circ\text{C}$, grippeähnliche Symptome wie Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost, allgemeines Unwohlsein)</p> <p>Sehr selten ($< 1/10.000$):</p> <p>Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. Augenlidödeme, Husten)</p>
Augenerkrankungen	<p>Sehr selten ($< 1/10.000$):</p> <p>Chorioretinitis, Konjunktivitis, Uveitis</p>
Gefäßerkrankungen	<p>Sehr selten ($< 1/10.000$):</p> <p>Gefäßfisteln</p>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<p>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):</p> <p>Lungengranulomatose</p>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<p>Sehr häufig ($\geq 1/10$):</p> <p>Übelkeit</p> <p>Sehr selten ($< 1/10.000$):</p> <p>Erbrechen, intestinale Fisteln, Peritonitis</p>
Leber- und Gallenerkrankungen	<p>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):</p> <p>Hepatitis</p>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<p>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):</p> <p>Exanthem</p>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<p>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):</p> <p>Arthritis, Arthralgie</p>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<p>Sehr häufig ($\geq 1/10$):</p> <p>Erhöhte Miktionsfrequenz mit Schmerzen und Unwohlsein</p> <p>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):</p> <p>Makrohämaturie, Blasenretention, Harnwegsobstruktion, Schrumpfbhase</p> <p>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):</p> <p>Nierenversagen, Pyelonephritis, Nephritis (einschließlich tubulo-interstitielle Nephritis, interstitielle Nephritis und Glomerulonephritis)</p>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<p>Sehr häufig ($\geq 1/10$):</p> <p>Asymptomatische granulomatöse Prostatitis</p> <p>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):</p> <p>Epididymitis, symptomatische granulomatöse Prostatitis</p> <p>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):</p> <p>Beschwerden im Genitalbereich (z. B. Schmerzen in der Vagina, Dyspareunie), Oligospermie, Azoospermie</p>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p>Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$):</p> <p>Fieber $> 38,5^\circ\text{C}$</p> <p>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):</p> <p>Hypotonie</p>

Verschütten von BCG-medac

Verschüttete BCG-Suspension muss mit einem Desinfektionsmittel beseitigt werden, das nachweislich gegen Mykobakterien wirkt. Eine Kontamination der Haut ist mit einem geeigneten Desinfektionsmittel zu behandeln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

BCG-Bakterien sind empfindlich gegenüber Tuberkulostatika (z. B. Ethambutol, Streptomycin, p-Aminosalicylsäure (PAS), Isoniazid (INH) und Rifampicin), Antibiotika und Antiseptika. Eine Resistenz gegen Pyrazinamid und Cycloserin ist beschrieben worden.

Während einer intravesikalen BCG-Instillationstherapie sollte die gleichzeitige Anwendung von Tuberkulostatika und Antibiotika wie Fluorochinolonen, Doxycyclin oder Gentamicin wegen der Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber diesen Arzneimitteln vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von BCG bei Schwangeren vor. Reproduktionsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt. Die Anwendung von BCG-medac während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob BCG/Metabolite in die Muttermilch übergehen. BCG-medac ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurde gezeigt, dass eine intravesikale BCG-Therapie die Spermatogenese nachteilig beeinflussen und zu einer Oligospermie oder Azoospermie führen kann. Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass diese Wirkungen möglicherweise vorübergehender und reversibler Natur sind. Männer sollten sich vor Therapiebeginn trotzdem hinsichtlich einer möglichen Spermienkonservierung beraten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lokale oder systemische Symptome während der Therapie mit BCG-medac können die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Mit Nebenwirkungen ist häufig zu rechnen. In der Regel sind die beobachteten Symptome mild und vorübergehend. Die Nebenwirkungen können üblicherweise im Verlauf der Therapie zunehmen.

Gelegentlich können Arthritis/Arthralgien und Exantheme auftreten. In den meisten Fällen sind diese Symptome Zeichen einer Hypersensibilität gegenüber BCG. In einigen Fällen kann eine Unterbrechung oder ein Abbruch der BCG-Behandlung erforderlich sein.

Lokale Nebenwirkungen

Bei bis zu 90 % der Patienten kommt es zu Schmerzen und Unwohlsein bei der Miktion sowie zu verstärktem Harndrang. Zystitis und entzündliche Reaktionen (Granulome) der Blase sind ein Bestandteil der antineoplastischen Aktivität. Weitere lokale Nebenwirkungen werden gelegentlich beobachtet: Makrohämaturie, Harnwegsinfektion, Einschränkung der Blasenkapazität, Harnstauung, Schrumpfblass, symptomatische granulomatöse Prostatitis, Orchitis, Epididymitis. Darüber hinaus können Beschwerden im Genitalbereich (z. B. Schmerzen in der Vagina, Dyspareunie) mit unbekannter Häufigkeit auftreten.

Vorübergehende systemische BCG-Reaktion

Niedriges Fieber, grippeähnliche Symptome und allgemeines Unwohlsein können auf-

treten. Diese Symptome bilden sich in der Regel innerhalb von 24–48 Stunden zurück und sollten mit symptomatischen Maßnahmen behandelt werden. Sie sind als Zeichen der gewünschten beginnenden immunologischen Reaktion zu werten. Alle Patienten, die eine BCG-Behandlung erhalten, sollten sorgfältig überwacht und angewiesen werden, Fieber und Reaktionen außerhalb des Harntrakts dem Arzt mitzuteilen.

Schwere systemische Nebenwirkungen/Infektionen

Systemische Nebenwirkungen/Infektionen werden wie folgt definiert: Fieber > 39,5 °C über mindestens 12 Stunden, Fieber > 38,5 °C über mindestens 48 Stunden, miliäre Pneumonie, granulomatöse Hepatitis, Leberfunktionstests abnormal, Organstörungen (außerhalb des Urogenitaltrakts) mit bioptisch gesicherten Granulomen, Reiter-Syndrom. Schwere systemische BCG-Reaktion/Infektion kann zu BCG-Sepsis führen, die eine lebensbedrohliche Situation darstellt.

Behandlungsempfehlungen siehe unten stehende Tabelle 2.

Tabelle 2

Behandlung von Symptomen und Syndromen	
Symptom oder Syndrom	Behandlung
1) Symptome einer Blasenirritation < 48 h	<i>Symptomatische Behandlung</i>
2) Symptome einer Blasenirritation > 48 h	Unterbrechung der BCG-Behandlung und Beginn einer Behandlung mit Quinolonen. Falls nach 10 Tagen kein vollständiger Rückgang der Symptomatik eingetreten ist, ist für 3 Monate Isoniazid (INH)* zu geben. Falls eine tuberkulostatische Behandlung eingeleitet wurde, muss die BCG-Therapie abgebrochen werden.
3) Bakterielle Harnwegsinfektion	Aussetzen der BCG-Therapie bis zur Normalisierung des Urinbefundes und beendeter antibiotischer Behandlung.
4) Andere unerwünschte Effekte im Urogenitaltrakt : symptomatische granulomatöse Prostatitis, Epididymitis und Orchitis, Harnstauung und Nierenabszess	Unterbrechung der BCG-Therapie. Gabe von Isoniazid (INH)* und Rifampicin* für 3 bis 6 Monate. Falls eine tuberkulostatische Behandlung eingeleitet wurde, muss die BCG-Therapie abgebrochen werden.
5) Fieber < 38,5 °C für < 48 h	Symptomatische Behandlung mit Paracetamol.
6) Hautausschläge, Arthralgie oder Arthritis oder Reiter-Syndrom	Unterbrechung der BCG-Therapie. Behandlung mit Antihistaminika oder nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln. Falls kein Rückgang der Symptome: Gabe von Isoniazid* für 3 Monate. Falls eine tuberkulostatische Behandlung eingeleitet wurde, muss die BCG-Therapie abgebrochen werden.
7) Systemische BCG-Reaktion/-Infektion** ohne Zeichen eines septischen Schocks ** siehe Definition systemische BCG-Reaktion/-Infektion	Unbedingter Abbruch der BCG-Behandlung. Evtl. Konsultation eines Spezialisten für Infektionskrankheiten. Dreifachtherapie mit Tuberkulostatika* über 6 Monate.
8) Systemische BCG-Reaktion/-Infektion mit Zeichen eines septischen Schocks	Unbedingter Abbruch der BCG-Behandlung. Sofortige Dreifachtherapie mit Tuberkulostatika* kombiniert mit Hochdosistherapie schnellwirksamer Kortikoide. Konsultation eines Spezialisten für Infektionskrankheiten.

* Hinweis: BCG-Bakterien sind derzeit gegenüber allen gängigen Tuberkulostatika sensitiv, außer gegenüber Pyrazinamid. Bei einer Notwendigkeit einer Dreifachtherapie werden derzeit zumeist Isoniazid (INH), Rifampicin und Ethambutol empfohlen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Details siehe unten) anzuzeigen.

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Das Auftreten einer Überdosierung ist unwahrscheinlich, da eine Durchstechflasche einer Dosis entspricht.

Es liegen keine Daten vor, die andeuten, dass eine Überdosierung zu anderen Symptomen als den dargestellten Nebenwirkungen führt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien,
ATC Code: L03AX03

BCG-medac ist eine gefriergetrocknete Suspension lebender *Bacillus Calmette-Guérin* Bakterien mit geringem Infektionspotenzial, die von *Mycobacterium bovis*, Stamm RIVM, abstammen.

BCG-medac stimuliert das Immunsystem und besitzt Antitumor-Aktivität.

Studienergebnisse deuten an, dass BCG als ein nicht-spezifisches Immunstimulans auftritt, dessen Wirkung auf einer Vielzahl von Interaktionen mit den Zellen des Immunsystems beruht. BCG zeigt einen stimulierenden Effekt auf die Milz, ruft einen Anstieg der Makrophagenaktivität in der Milz hervor und aktiviert körpereigene Killerzellen. Eine BCG-Instillation bewirkt einen Anstieg der Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und T-Lymphozyten, was auf eine lokale Aktivierung des Immunsystems hindeutet. Die Zytokine IL1, IL2, IL6 und TNF α nehmen ebenfalls zu.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die meisten BCG-Bakterien werden in den ersten Stunden nach Instillation mit dem Urin ausgeschieden. Ob die Mykobakterien die intakte Harnblasenwand überwinden können, ist noch unbekannt. Es wurde über Einzelfälle berichtet, bei denen die BCG-Bakterien länger als 16 Monate in den Harnwegen verblieben sind (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitäten, immunstimulierende Eigenschaften und Antitumor-Aktivität des BCG-Stammes RIVM wurden an verschiedenen Tieren getestet. Hohe Dosen von BCG verursachten einen Gewichtsverlust in Mäusen. Außerdem wurde eine Beeinträchtigung der Leberfunktion beobachtet. Eine intravenöse Injektion in Kaninchen schien pyrogen zu sein. Wiederholte Instillationen in Meer-schweinchen induzierten entzündliche Reaktionen in der Harnblasenwand. Als Nebenwirkungen traten bei hohen Dosen granulomatöse Läsionen in der Leber und Lunge auf. Eine intravesikale Anwendung in Hunden zeigte minimale mechanische Läsionen des Urothels. Es wurden keine Anzeichen für eine aktive Entzündung in der suburothelialen Stroma beobachtet. Studien zur Mutagenität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Polygeline, wasserfreie Glucose und Polysorbat 80.
Lösungsmittel: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

BCG-medac verträgt sich nicht mit hypotonen und hypertonen Lösungen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre oder 3 Jahre, sofern die Anzahl lebensfähiger Einheiten bei Freigabe größer als 5×10^8 cfu/Durchstechflasche ist, in jedem Fall nicht länger als 4 Jahre nach dem Datum der Ernte.

Nach Rekonstitution sollte das Präparat sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Gummistopfen + 50 ml Lösungsmittel in einem Beutel (PVC) mit Adaptern für Durchstechflasche und Katheter (konischer oder Luer-Lock-Adapter).

Packungsgrößen (konischer Adapter):

1, 3, 5 oder 6 mit/ohne Katheter.

Packungsgrößen (Luer-Lock-Adapter):

1 oder 3 mit/ohne Katheter.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung sonstige Hinweise zur Handhabung

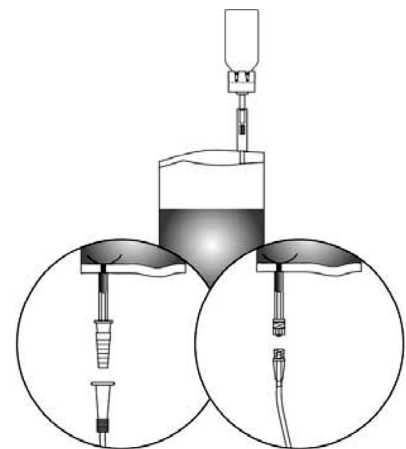
Hinweise zur Handhabung

Die Anwendung des Katheters sollte mit Vorsicht erfolgen, um Verletzungen des Epithels zu vermeiden, was zu einer systemischen BCG-Infektion führen kann. Um das Risiko einer traumatischen Katheterisierung zu minimieren, ist die Anwendung eines Gleitmittels zu erwägen. Frauen benötigen möglicherweise weniger Gleitmittel als Männer. Eine Entleerung der Blase nach Katheterisierung verringert die Menge an restlichem Gleitmittel, bevor BCG angewendet wird.

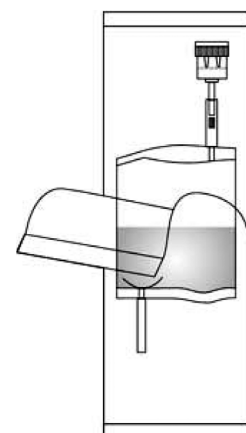
Vor der Verwendung muss das Präparat unter aseptischen Bedingungen mit steriler 0,9-prozentiger Natriumchloridlösung resuspendiert werden (siehe unten). Die Suspension sollte vor Anwendung durch leichtes Drehen gemischt werden. Hautkontakt mit BCG-medac ist zu vermeiden. Der Einsatz von Handschuhen wird empfohlen.

Makroskopisch erkennbare Partikel haben keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates.

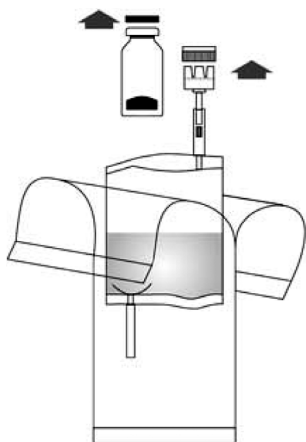
Die folgenden Hinweise für die Handhabung gelten für das System mit konischem oder Luer-Lock-Adapter.



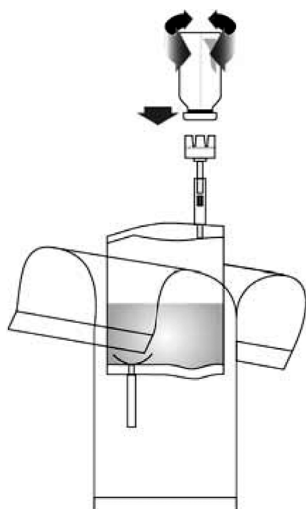
1. Schutzhülle aufreißen, aber nicht ganz entfernen! So bleibt die Spitze des Instillationssystems bis zuletzt vor Kontamination geschützt.



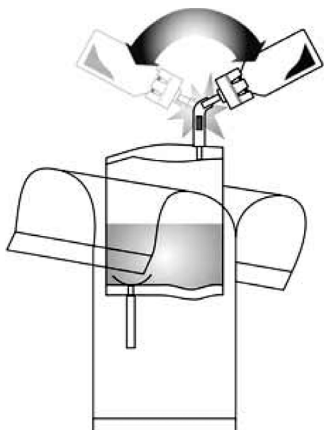
2. Die Schnappdeckel der Durchstechflasche und des Instillationssystems entfernen. Entsorgungsbeutel zurechtlegen.



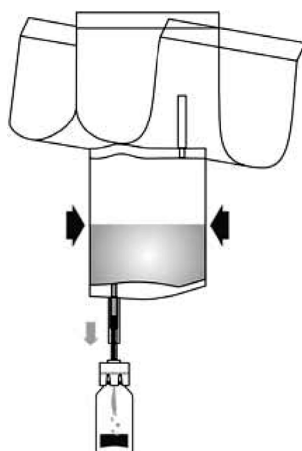
3. Die BCG-medac-Durchstechflasche senkrecht und fest auf den Adapter des Instillationssystems drücken. Die Durchstechflasche 3–4-mal in beide Richtungen drehen.



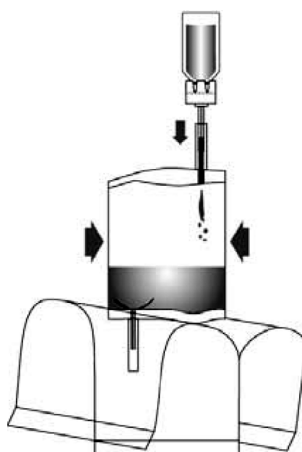
4. Mechanismus im Schlauchteil des Flaschenadapters durch wiederholtes Knicken in beide Richtungen aufbrechen. Herstellen der Verbindung. Während des Vorgangs bitte den Schlauchteil und nicht die Durchstechflasche festhalten!



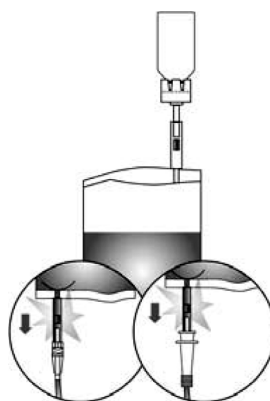
5. Die Flüssigkeit in die Durchstechflasche pumpen. Bitte sicherstellen, dass die Durchstechflasche nicht vollständig gefüllt ist.



6. **Das ganze System umdrehen.** Die Durchstechflasche nach oben halten und Luft einpumpen. Die rekonstituierte BCG-Suspension in das Instillationssystem ziehen. Durchstechflasche nicht abnehmen.



7. Instillationssystem senkrecht halten. Nun die Schutzhülle ganz entfernen. Katheter-Adapter mit dem Katheter verbinden. Erst jetzt Verschlussmechanismus im Schlauchteil durch Knicken in beide Richtungen aufbrechen und das Arzneimittel instillieren. Nach der Instillation Katheter mit Luft freidrücken. Den Lösungsmittelbeutel zusammengedrückt halten und mit dem Katheter in den Entsorgungsbeutel geben.



Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

151a/92

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. Mai 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. November 2006

10. STAND DER INFORMATION

09.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt