

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАЛГЕВАКС, прах за суспензия
 Ваксина срещу туберкулоза (BCG) за имунотерапия
 CALGEVAX, powder for suspension
 (BCG for immunotherapy)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
<i>Кратка характеристика на продукта - Приложение 1</i>	
Към Рег. №	20020683
Разрешение №	30552 / 13-08-2015
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След суспендиране всяка ампула съдържа:
 Живи бактерии на Calmette и Guérin (*Mycobacterium bovis* BCG) – 11.25 mg
 (37.5 mg полусуха бактериална маса)
 1.0 - 3.0 x 10⁸ жизнеспособни единици
 За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за суспензия
 Бяла лиофилизирана уплътнена маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

ИНТРАВЕЗИКАЛНО:

- за профилактика на рецидивите на повърхностните тумори на пикочния мехур след трансуретрална резекция;
 - за лечение на карцином “in situ” на пикочния мехур.

ТРАНСДЕРМАЛНО:

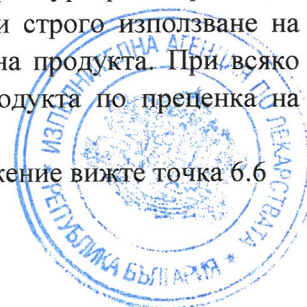
- за лечение на малигнен меланом;
 - за неспецифична имуномодулираща терапия при други злокачествени новообразувания (на бял дроб, гърда, при остра левкемия, лимфосарком, остеосарком).

4.2. Дозировка и начин на приложение

4.2.1 Интравезикално приложение

КАЛГЕВАКС се прилага най-рано 14 дни след извършена биопсия, трансуретрална резекция или травматична катетеризация на пикочния мехур. Извършва се при строго използване на асептична техника и под контрол на уролог с опит в приложението на продукта. При всяко интравезикално вливане се използват три или четири ампули от продукта по преценка на лекуващия уролог.

За указания относно начина на приготвяне на суспензията преди приложение вижте точка б.6
 Прилага се интравезикално с помощта на катетър.



Продуктът остава в пикочния мехур в продължение на два часа. През първия час, на всеки 15 минути пациентът заема едно от следните четири позиции в легнало положение: полуляво завъртане, полудясно завъртане, лява страна, дясна страна.

Стандартната схема на приложение включва едно интравезикално вливане седмично в продължение на шест седмици (индуцираща терапия). Поддържащата терапия се определя индивидуално при всеки случай. Могат да се използват следните схеми: ежемесечно приложение в течение на минимум 6-12 месеца или три ежеседмични вливания на 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месец от датата на първото вливане.

4.2.2 Трансдермално приложение след скарификация на кожата

На повърхност от 5/5 cm се правят 10 хоризонтални и 10 вертикални линии посредством инжекционна игла. При скарифицирането трябва да се разкъса само епидермиса, без да се предизвиква обилно кървене.

Може да се използва и апарат за мултипунктура и да се регулира дълбочината на скарификацията.

За начина на приготвяне на суспензията вж. т. 6.6.

На мястото на скарификацията се прилага 0,5 ml от приготвената суспензия. За една скарификация се използва една ампула. Почистването на мястото преди скарификацията трябва да се извърши с ацетон, като се изчака пълното му изпаряване. За всяка следваща скарификация се избира ново място на кожата. Честотата и продължителността на прилагане се определят от лекуващия лекар.

Не се препоръчва употребата на КАЛГЕВАКС при деца поради липсата на достатъчни данни за безопасността и ефикасността на продукта при деца.

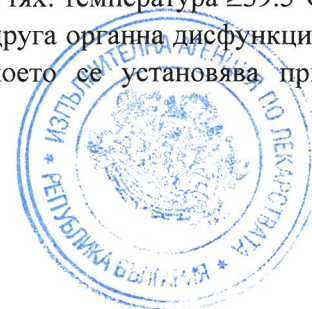
4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

КАЛГЕВАКС не се прилага при следните случаи:

- при пациенти с имунна супресия;
- при лица с вродена или придобита имунна недостатъчност, дължаща се на заболяване или на противотуморна терапия;
- при HIV – серопозитивни лица и при болни, получаващи стероиди в имуноподтискащи дози или други имуносупресивни средства;
- при фебрилни състояния;
- при инфекции на пикочните пътища или масивна хематурия, както и при паралелно провеждане на антимикробна терапия;
- при активна туберкулоза; положителният туберкулинов Манту тест е противопоказание само при доказана активна туберкулозна инфекция;
- настояща или предшестваща системна BCG реакция (т.е. системно грануломатозно заболяване, което може да се появи след прилагане на BCG; определя се по наличието на някой от следните признаци, ако не се откриват други причини за тях: температура $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ за ≥ 12 часа; температура $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ≥ 48 часа, пневмонит, хепатит, друга органна дисфункция извън пикочо-половия тракт с грануломатозно възпаление, което се установява при биопсия, или класическите признаци на сепсис).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



- Пациентите, на които продуктът е приложен интравезикално, трябва да поддържат адекватна хидратация.
- Интравезикалното приложение на КАЛГЕВАКС може да доведе до локално възпаление на пикочния мехур, придружено с хематурия, дизурия, полакиурия и грипоподобни симптоми. Болни с малък капацитет на пикочния мехур са с повишен риск от по-тежка локална възпалителна реакция.
- При съмнение за системна VCG инфекция след прилагане на КАЛГЕВАКС, която може да протича с температура над 39⁰С, персистираща температура над 38⁰С или тежка отпадналост, се провежда незабавно анти tubеркулозно лечение след консултация със специалист.
- КАЛГЕВАКС съдържа живи бактерии и следва да се третира като инфекциозен материал. Лица с имунна недостатъчност не трябва да работят с КАЛГЕВАКС.
- Катетеризацията на пикочния мехур да се извършва внимателно с оглед да се избегне травмирането на лигавицата. Ако лекуващият лекар прецени, че катетеризацията е травматична (напр. свързана с кървене), прилагането на продукта трябва да се отложи с не по-малко от 14 дни.
- При тежки общи нежелани реакции се удължават интервалите между отделните приложения, като лечението с КАЛГЕВАКС може да бъде преустановено по преценка на лекуващия лекар. При дисеминирана VCG инфекция е показано анти tubеркулозно лечение.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

- Прилагането на КАЛГЕВАКС може да доведе до повишена чувствителност към туберкулин, което би усложнило интерпретацията на кожните реакции към туберкулин при бъдещо тестване за предполагаеми микобактериални инфекции. Във връзка с това е желателно определянето на реактивността на пациента към туберкулин да се извърши преди началото на имунотерапията с КАЛГЕВАКС.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Съотношението риск/полза се преценява внимателно, когато лекарственият продукт трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, поради липсата на клинични данни за приложение в тези случаи. Известно е, че кърмеща жена със системна VCG инфекция може да зарази детето си.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на КАЛГЕВАКС върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

4.8.1 Интравезикално приложение

- **Локални реакции:** преходна дизурия, полакиурия, хематурия, бактериална инфекция на уринарния тракт, грануломатозен простатит, епидидимит, орхит.
- **Общи реакции:** отпадналост, повишена температура, втрисане, изпотяване, гадене, повръщане, главоболие, мускулни болки, коремни колики, дифузен обрив, чернодробна токсичност, дисеминирана VCG инфекция, генерализирана свръхчувствителност, еритема нодозум, конюнктивит, увеит, вителиго, артрит, левкопения или панцитопения, спленомегалия.



Нежеланите реакции при интравезикално приложение (дизурия, полакиурия, повишена температура) се появяват 3-4 часа след интравезикалното вливане и са преходни - продължават 24-72 часа. По-рядко се срещат локализирана (епидидимит, орхит, простатит) или системна BCG инфекция.

4.8.2 Трансдермално приложение

- **Локални реакции:** локализиран сърбеж или обрив, болезнена язва на мястото на прилагане, регионална аденопатия.
- **Общи реакции:** отпадналост, повишена температура, втрисане, изпотяване, гадене, повръщане, главоболие, мускулни болки, коремни колики, дифузен обрив, чернодробна токсичност, дисеминирана BCG инфекция, генерализирана свръхчувствителност, еритема нодозум, конюнктивит, увеит, витилиго, артрит, левкопения или панцитопения, спленомегалия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена по-долу:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ №8, 1303 София,
тел.: + 359 28903417, уебсайт: www.bda.bg

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

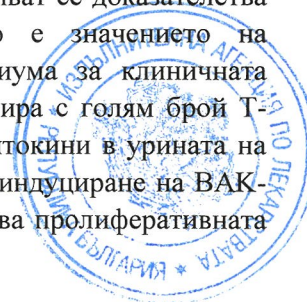
Фармакотерапевтична група: Други цитокини и имуномодулатори
АТС код: L03AX 03

Механизъм на действие

Продуктът съдържа изсушени след предварително замразяване и запазени под вакуум живи бактерии на Calmette и Guérin (BCG) и стабилизатор натриев глутамат.

Най-съществено за действието на BCG е взаимодействието между бактериите BCG и клетките на имунната система. Върху крайната ефективност влияят и следните фактори: използвания субщам BCG, дозата, честотата и продължителността на лечението.

BCG обуславя пролиферация, активиране и промени в поведението и разпределението на Т-клетките, оказва влияние върху В-клетъчния имуен отговор, активира специфично или неспецифично макрофагите и повишава активността на клетките-„естествени убийци“ и на клетките-„убийци“. Доказано е, че BCG стимулира експресията на различни цитокини. Експериментални и клинични изследвания върху имунната реакция на болни с повърхностни тумори на пикочния мехур спрямо BCG антигените показват връзка между Т-клетъчния имуен отговор спрямо BCG и отговора спрямо терапията с BCG. Натрупват се доказателства за обуславянето на специфичен антитуморен имунитет. Проучено е значението на прикрепянето на BCG при началния контакт между BCG и епителиума за клиничната ефикасност. Локалната възпалителна реакция на мукозата се характеризира с голям брой Т-клетки, докато НК-клетките са малко. Установяват се високи нива на цитокини в урината на пациенти след повтарящи се инстилации с BCG. Открит е феноменът на индуциране на ВАК-клетки или BCG-активирани клетки - „убийци“. BCG значително намалява пролиферативната



способност на туморни клетъчни линии. Изяснява се ролята на локално присъстващите левкоцити и цитокини за антитуморната активност на BCG, прогностичното значение на цитокините в урината, ролята на прикрепянето и жизнеспособността на BCG за обуславянето на имунен отговор и антитуморна активност. Централна роля играе биологичната активност на субщамата BCG.

При разработването на BCG ваксината КАЛГЕВАКС, специално предназначена за имунотерапия на злокачествените новообразувания, особено внимание е обърнато на фенотипната характеристика на бактериите BCG, тъй като е известно, че те притежават антитуморна активност. Експерименталната оценка е направена въз основа на следните критерии: L-аспарагиназна активност, вирулентност за хамстери, способност за активиране на макрофаги (тест за клирънс на листерии), индуциране на лимфопролиферация (далачен индекс на мишки), потенциране на антияло-зависима цитотоксичност, индуциране образуването на тумор-некротизиращ фактор, както и имуноморфологични изследвания. Изследването им, както и лабораторните изследвания на показателите жизнеспособност, дисперсност, кислородна консумация на бактериите, термостабилност и кожна реактивност за морско свинче показват, че продуктът притежава висока имунопотенцираща активност.

Клинична ефикасност и безопасност

Прилагането на КАЛГЕВАКС в рандомизиран клиничен опит при болни от малигнена меланома показва благоприятен резултат като средство за адювантна имунотерапия. Интравезикалната имунотерапия с КАЛГЕВАКС е метод на избор за лечение на карцинома *in situ* и метод за профилактика на рецидивите и прогресията на агресивните повърхностни преходно-клетъчни карциноми на пикочния мехур след хирургичното им отстраняване.

5.2. Фармакокинетични свойства

Не е приложимо

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани предклинични изпитвания за безопасността на лекарствения продукт.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев глутамат.

6.2. Несъвместимости

Не са известни несъвместимости с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност на продукта КАЛГЕВАКС е 2 години. След суспендиране да се пази от излагане на светлина и да се приложи незабавно.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура от +2 °C до +8 °C.



Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

5 ml тъмни ампули (стъкло тип I).
Опаковка: по 4 или по 10 ампули в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за приготвяне и работа с продукта

- **Интравезикално приложение**

Съдържимото на ампулата се ресуспендира с 1 ml стерилен физиологичен разтвор (разтвор на натриев хлорид с концентрация 9 g/l), внимателно се разклаща и се изчаква до получаването на хомогенна суспензия. Сместа се изтегля със спринцовка и се връща в ампулата трикратно, за да се осигури добро смесване, което намалява образуването на групи от микобактерии. Ресуспендираният продукт се разрежда в 50 ml стерилен физиологичен разтвор.

- **Трансдермално приложение**

Към съдържанието на една ампула се прибавя 0,5 ml стерилен физиологичен разтвор, при което се получава концентрация 75 mg/ml.

Неизползваното количество суспензия, ампули, игли, спринцовки и катетри се унищожават съгласно правилата за унищожаване на инфекциозен материал. При разливане, мястото се почиства със 70% разтвор на етилов алкохол.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"БУЛ БИО - НЦЗПБ" ЕООД

София 1504, България
бул. "Янко Сакъзов" 26,
тел.: +359 2 944 61 91
факс: +359 2 943 30 75
e-mail: bulbio@bulbio.com

7. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020683/02.08.2002 г.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

02 .08.2002 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: март 2015 г.

