

**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:  
von *Mycobacterium bovis* stammende BCG (Bacillus Calmette-Guérin) Bakterien Stamm RIVM abgeleitet von Stamm 1173-P2  $2 \times 10^9$  bis  $3 \times 10^9$  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 Anwendung**

BCG-medac muss von Ärzten angewendet werden, die über Erfahrung mit dieser Therapie verfügen.

BCG-medac ist zur intravesikalen Anwendung nach Rekonstitution bestimmt. Hinweise zur Rekonstitution der BCG-medac-Suspension vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Dosierung**Erwachsene und ältere Patienten**

Der Inhalt einer Durchstechflasche, rekonstituiert und verdünnt wie angegeben, wird für eine Instillation in die Harnblase benötigt.

**Initiale Therapie**

Die BCG-Therapie sollte etwa 2–3 Wochen nach einer transurethralen Resektion (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. Behandlungsschemata für die Erhaltungstherapie sind unten beschrieben.

**Erhaltungstherapie**

Aufgrund klinischer Studien wird im Anschluss an die initiale Therapie eine Erhaltungstherapie dringend empfohlen. Das

empfohlene Behandlungsschema für die Erhaltungstherapie 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.

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. Weiterhin sollte anhand der Tumorklassifikation und des klinischen Anspruchs beurteilt werden, inwieweit eine alle 6 Monate erfolgende Erhaltungstherapie über das erste Behandlungsjahr hinaus erforderlich ist.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BCG-medac bei Kindern ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Der Patient sollte über einen Zeitraum von 4 Stunden vor bis 2 Stunden nach der Instillation keine Flüssigkeit zu sich nehmen.

Ein Harnröhrenkatheter wird unter aseptischen Bedingungen in die Blase eingeführt. Es sollte eine ausreichende Menge Gleitmittel verwendet werden, um die Möglichkeit einer Traumatisierung der Harnblasenschleimhaut und damit das Risiko schwerer Komplikationen zu verringern, und um die mit dem Eingriff verbundenen Beschwerden für den Patienten zu verringern. Die Harnblase muss vor der BCG-Instillation entleert sein. Eine vollständige Entleerung der Blase nach Katheterisierung verringert die Menge an restlichem Gleitmittel, das vor der Anwendung von BCG-medac die Blase erreicht haben könnte.

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, oder im Falle eines bettlägerigen Patienten, alle 15 Minuten vom Rücken auf den Bauch und umgekehrt gedreht wird. 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.

Den mit BCG-medac behandelten Patienten sollten die Gebrauchsinformation und die Patienten-Informationskarte ausgehändigt werden.

**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, die zu einem erhöhten Risiko für schwere systemische Infektionen führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Akute Infektion des Harntraktes (siehe Abschnitt 4.4). Asymptomatische, isolierte Leukozyturie und asymptomatische Bakteriurie sind keine Kontraindikationen für die intravesikale Therapie mit BCG-medac, und eine antibiotische Prophylaxe ist nicht erforderlich.

**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.

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 Kontamination kann zu einer allergischen Reaktion oder einer Infektion der betroffenen Stelle führen.

**Verschütten von BCG-medac**

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

Allgemeine Hygiene für den Patienten

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

Test auf Tuberkulin**Hauttest**

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 sollte ein Test auf Tuberkulin vor einer Anwendung von BCG-medac erfolgen.

**Nachweis von *Bacillus Calmette-Guérin***

Ärzte sollten sich bewusst sein, dass eine systemische BCG-Infektion nicht ausgeschlossen werden kann, wenn die Ergebnisse der Kultur aus einer Biopsie und der Tests negativ sind. In mehreren Fällen war der Erregernachweis nicht erfolgreich, obwohl bei dem Patienten eine systemische BCG-Infektion vorlag. Die verfügbaren Methoden (Mikroskopie, PCR und/oder Kulturen und/oder ein Nachweis einer tuberkulosekompatiblen Histologie) sind nicht zuverlässig.

Schwere systemische BCG-Infektionen/Reaktion

Eine traumatische Instillation kann BCG-bedingte septikämische Ereignisse, möglicherweise mit septischem Schock, fördern und zu einer potenziell lebensbedrohlichen Situation führen. Zu Behandlungsmöglichkeiten siehe Abschnitt 4.8.

Eine Harnwegsinfektion sollte vor jeder Blaseninstillation mit BCG-medac ausgeschlossen werden. (Eine Entzündung der Blasen Schleimhaut kann das Risiko einer hämatologischen BCG-Dissemination erhöhen.) Wenn eine Harnwegsinfektion während einer BCG-Therapie diagnostiziert wird, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis sich der Urinbefund normalisiert hat und die Antibiotikatherapie abgeschlossen wurde.

Vor Beginn der BCG-Therapie ist die Möglichkeit einer schweren systemischen BCG-Infektion zu berücksichtigen, die eine Anti-Tuberkulose-Therapie erforderlich macht. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten (siehe Ältere Patienten) und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Schwere systemische BCG-Infektionen/Reaktionen wurden bei weniger als 5 % der Studienpopulation berichtet. Zu Anzeichen und Symptomen siehe Abschnitt 4.8.

Bei Verdacht auf eine systemische Infektion sollte ein auf Infektionskrankheiten spezialisierter Arzt konsultiert werden. BCG-Infektionen können tödlich verlaufen. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.8.

Im Gegensatz zu systemischen Infektionen stellt sich das Reiter-Syndrom als eine überwiegend immunvermittelte Reaktion dar, die nicht unbedingt durch eine BCG-Disseminierung verursacht wird, sondern auch durch nur in den Harnwegen lokalisiertes BCG ausgelöst werden kann.

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 Schrumpfbliase 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.

Manifestwerden einer latenten BCG-Infektion (einschließlich verspäteter Diagnose)

Es gibt vereinzelte Fallberichte, in denen BCG-Bakterien mehrere Jahre lang im Körper persistierten. Solche latenten BCG-Infektionen können Jahre nach der Erstinfektion manifest werden, insbesondere in Form von granulomatöser Pneumonitis, Abszessen, infizierten Aneurysmen, Infektion eines Implantats, Transplantats oder des umgebenden Gewebes.

**Der Patient muss auf die Möglichkeit eines späten Ausbruchs latenter BCG-Infektionen aufmerksam gemacht und über die Maßnahmen beim Auftreten von Symptomen wie Fieber und Gewichtsverlust unbekannter Ursache aufgeklärt werden.**

Bei Verdacht auf eine manifest gewordene latente BCG-Infektion sollte ein auf Infektionskrankheiten spezialisierter Arzt konsultiert werden.

Ältere Patienten

Die Anwendung von BCG bei älteren Patienten ist nicht kontraindiziert. Das Risiko einer systemischen BCG-Infektion/-Reaktion sollte jedoch vor der ersten Anwendung berücksichtigt werden. Ältere Patienten können eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion haben, die im Fall einer schweren systemischen BCG-Infektion/-Reaktion einen Einfluss auf die Behandlung mit Tuberkulosearzneimitteln haben kann. Besondere Vorsicht ist auch bei älteren Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand geboten.

Schwangerschaft

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

Patienten mit Kontakt zu immunsupprimierten Personen

Patienten, die mit BCG-medac behandelt werden, sollten bei Kontakt mit immunsupprimierten Patienten angemessene hygienische Maßnahmen anwenden. *M. bovis* ist weniger pathogen als *M. tuberculosis*; obwohl eine Übertragung von Mensch zu Mensch bisher noch nicht berichtet wurde, kann sie jedoch insbesondere bei immunsupprimierten Patienten nicht ausgeschlossen werden.

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.

**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-Instillations-therapie sollte die gleichzeitige Anwendung von Tuberkulostatika und Antibiotika wie Fluorchinolonen, 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/Metaboliten 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit kategorisiert angegeben. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Mit Nebenwirkungen ist häufig zu rechnen. In der Regel sind die beobachteten Symptome mild und vorübergehend. Die Neben-

wirkungen können üblicherweise im Verlauf der Therapie zunehmen.

Häufig können Fälle von Myalgie und gelegentlich 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. Nierenabszess ist selten beobachtet worden. 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 auftreten. 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 das Arzneimittel erhalten, sollten sorgfältig überwacht und angewiesen werden, Fieber und Reaktionen außerhalb des Harntrakts dem Arzt mitzuteilen.

#### Schwere systemische Nebenwirkungen/Infektionen

Die Unterscheidung einer BCG-Infektion von einer BCG-Immunreaktion stellt eine Herausforderung dar, da die Symptome zu Beginn sehr ähnlich sind. Im Gegensatz dazu ist eine vorübergehende systemische BCG-Reaktion eine sehr häufige Nebenwirkung, die differenziert werden muss.

Die klinischen Anzeichen und Symptome einer BCG-Infektion/-Reaktion zu Beginn sind Fieber > 39,5 °C über mindestens 12 Stunden, Fieber > 38,5 °C über mindestens 48 Stunden und Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Typische Anzeichen einer Infektion sind die Entwicklung einer miliaren Pneumonie, granulomatöse Hepatitis, Auffälligkeiten im Leberfunktionstest (insbesondere Erhöhung der alkalischen Phosphatase), Organstörungen (außerhalb des Urogenitaltrakts) mit biotisch gesicherter granulomatöser Entzündung im Laufe der Zeit.

Bei Verdacht auf eine systemische Infektion sollte ein auf Infektionskrankheiten spezialisierter Arzt konsultiert werden. BCG-Infektionen können tödlich verlaufen.

Obwohl sich die Symptome einer systemischen BCG-Infektion nicht von einer Tuberkulose unterscheiden, muss der Patient nicht isoliert werden, da *M. bovis* für den Menschen weniger pathogen als *M. tuberculosis* ist.

Tabelle 1

| Systemorganklasse  | Häufigkeit und Nebenwirkung  |
|--|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      | <b>Sehr häufig</b><br>Zystitis und entzündliche Reaktionen (Granulom) der Blase, asymptomatische granulomatöse Prostatitis<br><b>Gelegentlich</b><br>Harnwegsinfektion, Orchitis, Epididymitis, symptomatische granulomatöse Prostatitis, schwere systemische BCG-Reaktion/-Infektion, BCG-Sepsis, miliare Pneumonie, Hautabszesse, Reiter-Syndrom (Konjunktivitis, asymmetrische Oligoarthritis und Zystitis)<br><b>Selten</b><br>Gefäßinfektionen (z. B. infiziertes Aneurysma), Nierenabszess<br><b>Sehr selten</b><br>BCG-Infektion von Implantaten und dem umgebenden Gewebe (z. B. Aortentransplantat, Defibrillator, Hüft- oder Knieprothese), regionale Lymphknoteninfektion, Osteomyelitis, Knochenmarkinfektion, Peritonitis, Psoas-Abszess, Infektion der Glans Penis, gegenüber Tuberkulostatika resistente Orchitis oder Epididymitis |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | <b>Gelegentlich</b><br>Zytenopenie, Anämie<br><b>Sehr selten</b><br>Zervikale Lymphadenitis<br><b>Nicht bekannt</b><br>Hämophagozytisches Syndrom  |
| Erkrankungen des Immunsystems                                | <b>Sehr häufig</b><br>Vorübergehende systemische BCG-Reaktion (Fieber < 38,5 °C, grippeähnliche Symptome wie Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost, allgemeines Unwohlsein, Myalgie)<br><b>Sehr selten</b><br>Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. Augenlidödeme, Husten)   |
| Augenerkrankungen  | <b>Sehr selten</b><br>Choriooretinitis, Konjunktivitis, Uveitis  |
| Gefäßerkrankungen  | <b>Sehr selten</b><br>Gefäßfisteln   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | <b>Gelegentlich</b><br>Lungengranulomatose   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | <b>Sehr häufig</b><br>Übelkeit<br><b>Häufig</b><br>Diarrhö<br><b>Sehr selten</b><br>Erbrechen, intestinale Fisteln   |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                | <b>Gelegentlich</b><br>Hepatitis   |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | <b>Gelegentlich</b><br>Exanthem  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       | <b>Häufig</b><br>Myalgie<br><b>Gelegentlich</b><br>Arthritis, Arthralgie   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | <b>Sehr häufig</b><br>Erhöhte Miktionsfrequenz mit Schmerzen und Unwohlsein<br><b>Gelegentlich</b><br>Makrohämaturie, Blasenretention, Harnwegsobstruktion, Schrumpfblass<br><b>Nicht bekannt</b><br>Nierenversagen, Pyelonephritis, Nephritis (einschließlich tubulo-interstitielle Nephritis, interstitielle Nephritis und Glomerulonephritis)   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | <b>Nicht bekannt</b><br>Beschwerden im Genitalbereich (z. B. Schmerzen in der Vagina, Dyspareunie), Oligospermie, Azoospermie  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | <b>Häufig</b><br>Fieber > 38,5 °C<br><b>Gelegentlich</b><br>Hypotonie  |

**Bei einer manifest gewordenen latenten Infektion** zeigen die Patienten in der Regel Symptome wie Fieber und Gewichtsverlust unbekannter Ursache. Mehrere Fallberichte zeigen, dass die Diagnose schwierig ist, da die Symptome variieren und ein kausaler Zusammenhang mit einer BCG-Infektion von den Ärzten nicht vermutet wird.

Eine korrekte und frühzeitige Diagnose und damit eine angemessene Behandlung ist für das Therapieergebnis wichtig, insbesondere zur Vermeidung eines tödlichen Verlaufs bei älteren oder geschwächten Patienten. **Bitte beachten Sie, dass zu diesem Thema eine Patienten-Informationenkarte verfügbar ist, die dem Patienten ausgehändigt werden muss (siehe auch Abschnitt 4.4).**

Bei Verdacht auf eine manifest gewordene latente BCG-Infektion sollte ein auf Infektionskrankheiten spezialisierter Arzt konsultiert werden.

Der zusätzliche Einsatz von Corticosteroiden kann bei Sepsis, granulomatösen Reaktionen (Lunge oder Leber) und anderen immunvermittelten Reaktionen wie Konjunktivitis, Arthritis oder Reiter-Syndrom empfohlen werden.

Behandlungsempfehlungen siehe nebenstehende Tabelle 2.

#### 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.

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) Gleichzeitige 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. Evtl. Konsultation eines Spezialisten für Infektionskrankheiten. Behandlung mit Antihistaminika oder nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln. Im Fall einer immunvermittelten Reaktion sollte der Einsatz von Cortison in Betracht gezogen werden. Falls kein Rückgang der Symptome: Gabe von Isoniazid* für 3 Monate. Falls eine tuberkulostatische Behandlung eingeleitet wurde, muss die BCG-Therapie unbedingt abgebrochen werden. |
| 7) Systemische BCG-Reaktion/-Infektion** ohne Zeichen eines septischen Schocks<br>** siehe Definition systemische BCG-Reaktion/-Infektion             | Unbedingter Abbruch der BCG-Behandlung. Evtl. Konsultation eines Spezialisten für Infektionskrankheiten. Dreifachtherapie mit Tuberkulostatika* über 6 Monate und niedrig dosierte Corticosteroidtherapie.  |
| 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.

#### Wirkmechanismus

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 $\alpha$  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 Meerschweinchen 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 im suburothelialen Stroma beobachtet. Studien zur Mutagenität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Polygelatine, 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  $5 \times 10^9$  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 ( $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ ). 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### Hinweise zur Handhabung

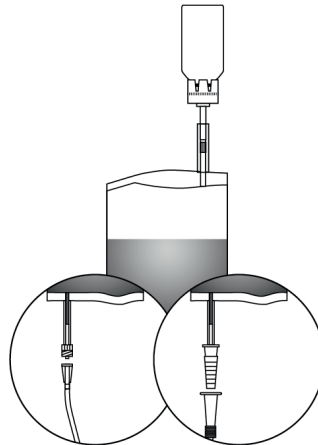
Die Anwendung des Katheters sollte mit Vorsicht erfolgen, um Verletzungen des Epithels zu vermeiden, was zu einer systemischen BCG-Infektion führen kann. Um das Risiko einer traumatischen Katheterisierung zu minimieren und Beschwerden für den Patienten zu reduzieren, wird die Anwendung eines Gleitmittels empfohlen. 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

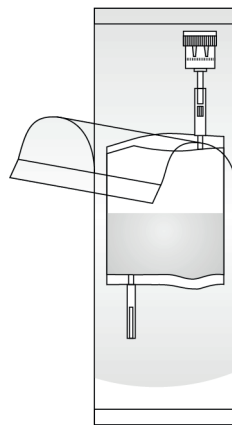
0,9-prozentiger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung resuspendiert werden (siehe unten). Die Suspension sollte vor Anwendung durch leichtes Drehen gemischt werden. Hautkontakt mit BCG-medac ist zu vermeiden. Der Einsatz von Handschuhen wird empfohlen.

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

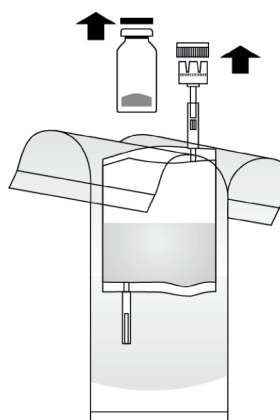
Die folgenden Hinweise für die Handhabung gelten für das System mit konischem oder Luer-Lock-Adapter.



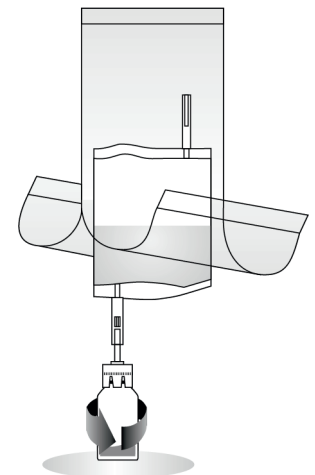
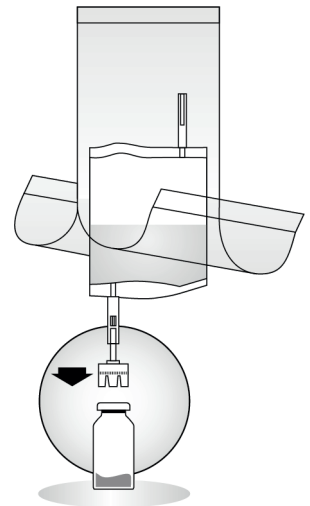
1. Schutzhülle aufreißen, aber nicht ganz entfernen! So bleibt die Spitze des Instillationssystems bis zuletzt vor Kontamination geschützt.



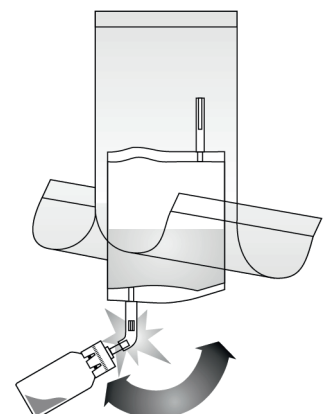
2. Die Schnappdeckel der Durchstechflasche und des Instillationssystems entfernen. Entsorgungsbeutel zurechtlegen.



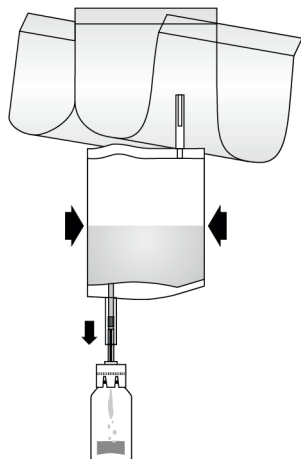
3. Die BCG-medac-Durchstechflasche auf eine stabile Oberfläche (z. B. Tisch) stellen und den Adapter des Instillationssystems senkrecht und fest auf die BCG-medac-Durchstechflasche drücken. Die Durchstechflasche 2-mal ganz in die gleiche Richtung drehen.



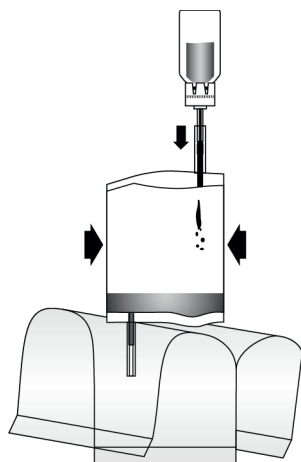
4. Mechanismus im Schlauchteil des Flaschenadapters durch wiederholtes Rückwärts- und Vorwärtsknicken aufbrechen. So wird eine Verbindung hergestellt. Während des Vorgangs bitte den Schlauchteil und nicht die Durchstechflasche festhalten!



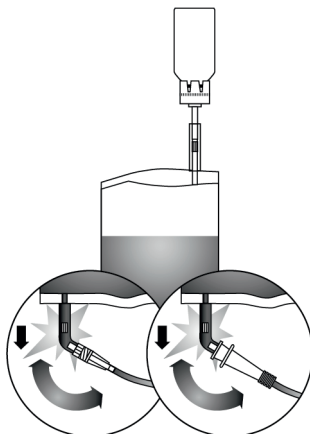
5. Die Flüssigkeit in die Durchstechflasche pumpen, diese jedoch nicht vollständig füllen. Wenn kein Durchfluss möglich ist, die Durchstechflasche erneut 2-mal ganz in die gleiche Richtung drehen um sicherzustellen, dass das Septum vollständig durchstoßen ist. Diesen Schritt wiederholen, bis ein Durchfluss möglich ist.



6. Das ganze System umdrehen. Luft aus dem Instillationssystem in die oben befindliche Durchstechflasche einpumpen und die rekonstituierte BCG-medac-Suspension in das Instillationssystem ziehen. Durchstechflasche nicht abnehmen.



7. Instillationssystem senkrecht halten. Nun die Schutzhülle ganz entfernen. Katheter mit dem Instillationssystem verbinden. Erst jetzt den Verschlussmechanismus im Schlauchteil durch Rückwärts- und Vorwärtsknicken aufbrechen und die BCG-medac-Suspension in die Harnblase des Patienten instillieren. Nach der Instillation Katheter mit Luft freidrücken. Das Instillationssystem 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  
Deutschland

#### 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

Mai 2020

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt