

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

IMMUCYST®/ИМУЦИСТ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Коду	11-1953 / 18.04.08.
Общност	2/02.04.2008

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИмуЦист 81mg прах и разтворител за инфузионна суспензия

ImmuCyst® 81mg powder and solvent for suspension for infusion

Ваксина срещу туберкулоза (BCG) за имунотерапия
BCG for immunotherapy

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ИмуЦист е лиофилизиран препарат, произведен от субщам Connaught на *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), който е атенюиран щам на *Mycobacterium bovis* за лечение на първичен карцином на пикочния мехур.

Микобактериите BCG са жизнеспособни след ресуспендиране. Разтвореният продукт съдържа $10,5 \pm 8,7 \times 10^8$ колонии образувача единица (КОЕ) на вливана доза, когато е разтворена с предоставения разтворител.

Всяка доза е формулирана да съдържа 81 mg от *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), субщам Connaught.

За пълният списък на помощните вещества, виж точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионна суспензия за интравезикално приложение.

ИмуЦист е бял прах. Разтворителят е бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ИмуЦист е показан за интравезикално приложение при лечение на първичен или рецидивиращ карцином *in situ* (CIS) на пикочния мехур, за профилактика на рецидивиращ CIS на пикочния мехур и за профилактика след трансуретрална резекция (ТУР) на първични или рецидивиращи папиларни тумори в стадий Ta и/или T1, или комбинация от тях, независимо от предшестващото интравезикално лечение.

ИмуЦист не е показан като имунизиращ агент за предпазване от туберкулоза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Една доза ИмуЦист се състои от интравезикално приложение на 81 mg BCG.



Интравезикалното лечение на пикочния мехур трябва да започне от 7 до 14 дни след биопсия или ТУР и се състои от индуктивна и поддържаща терапия

- Индуктивната терапевтична схема е съставена от едно интравезикално приложение на ИмуЦист един път седмично в продължение на 6 седмици.
- Въз основа на клиничните проучвания, проведени с ИмуЦист, силно се препоръчва поддържащо лечение след индуктивната терапия. След пауза от 6 седмици една интравезикална доза седмично трябва да се приложи за 1 до 3 седмици. След това, трябва да се приложи 1 доза седмично за 1 до 3 седмици, на 6-ти, 12-ти, 18-ти, 24-ти, 30-ти и 36-ти месец след започване на индуктивното лечение.

Начин на приложение

Само за интравезикално приложение. Да не се инжектира подкожно или интравенозно.

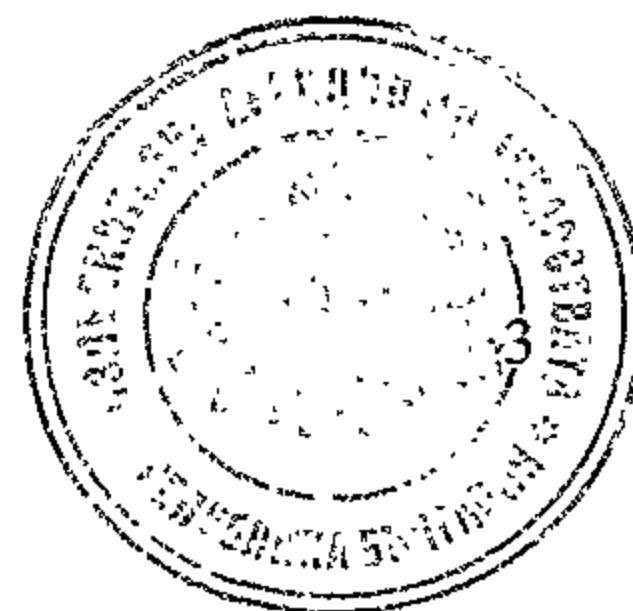
Дозата се приготвя като съдържанието на 1 флакон, съдържащ 81 mg лиофилизиран BCG се разтваря с 1 флакон, съдържащ 3 ml разтворител. Разтвореният BCG след това се разрежда в 50 ml стерилен физиологичен разтвор без консервант до общ обем за приложение 53 ml.

Уретрален катетър се вкарва в пикочния мехур при **асептични условия**, мехурът се дренира и се влива 53 ml суспензия ИмуЦист, бавно по гравитационен път, след което катетърът се изважда.

Пациентът задържа суспензията колкото е възможно по-дълго, общо до 2 часа. По време на първите 15 минути след приложението пациентът трябва да лежи по очи, след което на пациента се разрешава да се изправи. В края на втория час всички пациенти трябва да уринират в седнало положение от съображения за безопасност. Освен ако няма противопоказания, пациентите трябва да бъдат инструктирани да увеличат приема на течности, за да промият пикочния мехур в продължение на няколко часа след манипулацията с ИмуЦист.

4.3 Противопоказания

- Известна системна реакция на свръхчувствителност към някои от компонентите на ИмуЦист, или при предишно приложение на лекарствения продукт или на лекарствен продукт съдържащ същото вещество.
- Активна туберкулоза



Активната туберкулоза трябва да бъде изключена преди започване на лечението с ИмуЦист.

- симптоми на настояща или предшестваща системна BCG реакция.
- съпътстващо фебрилно заболяване, инфекция на уринарния тракт или обилна хематурия, лечението с ИмуЦист трябва да бъде отложено до тяхното отзвучаване.
- Вродена или придобита имунна недостатъчност, независимо дали поради съпътстващо заболяване (напр. СПИН, левкемия, лимфома), или имуносупресивна терапия (напр. терапия на карцином с кортикостероиди [цитотоксични лекарства, облъчване]), поради риск от дисеминирана BCG реакция.
- Необходимо е да изминат 7 до 14 дни, преди приложението на ИмуЦист след биопсия, трансуретрална резекция (ТУР) или травматична катетеризация

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба Системна BCG реакция

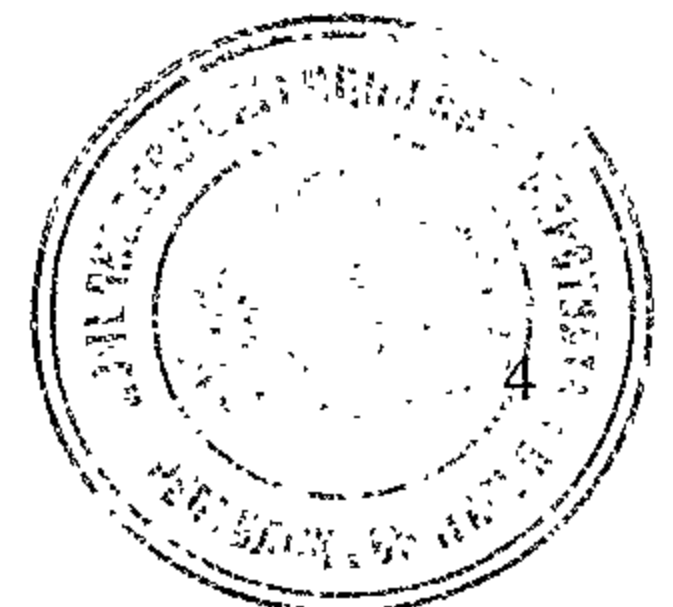
Системна BCG реакция, която може да бъде с фатален край е систематично грануломатозно заболяване, което може да се появи (макар и рядко) след лечение с BCG.

Обозначава се като “системна BCG реакция”, защото обикновено е трудно да се изолират BCG микроорганизми от засегнатите органи и следователно често е неясно до каква степен тази реакция се дължи на инфекциозен процес или на възпалителна реакция на свръхчувствителност.

Въз основа на придобития клиничен опит с интравезикално приложение на BCG, „системната BCG реакция” се определя като наличието на който и да било от следните признаци, ако не се откриват други причини за техния произход: температура $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ в продължение на 12 часа; температура $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ в продължение на 48 часа; атипична пневмония; хепатит; друга органна дисфункция извън урогениталния тракт с грануломатозно възпаление при биопсия; или класическите признаци на сепсис, включващи циркулаторен колапс, остър респираторен дистрес и дисеминирана интраваскуларна коагулация.

Макар и рядко, много по-вероятно е системната BCG реакция да се прояви, ако ИмуЦист се приложи до една седмица след биопсия, ТУР или травматична катетеризация на мехура (свързана с хематурия).

Общи сведения



Само за интравезикално приложение. Да не се инжектира подкожно или интравенозно.

Препоръки за пациентите

ИмуЦист се задържа в пикочния мехур възможно по-дълго, общо до 2 часа след което се освобождава. За да се предотврати заразяване на други с VCG, е необходимо в продължение на 6 часа след манипулацията пациентите да уринират в седнало положение за да се предотврати разпръскване на урината.

Отделената през това време урина трябва да бъде дезинфектирана с равен на уринираното количество обем домашна белина и да се остави да престои 15 минути преди изхвърлянето и в канализацията. Освен ако няма противопоказания, пациентите трябва да бъдат инструктирани да увеличат приема на течности, за да “промият” пикочния мехур в продължение на няколко часа след манипулацията с ИмуЦист. Възможно е пациентите да почувстват парене при първото уриниране след манипулацията.

Поради това, че ИмуЦист съдържа жизнеспособни микобактерии, възможно е отделената урина също да съдържа жизнеспособни бактерии. Пациентите е необходимо да бъдат осведомени за подходящи подходи за контрол на инфекцията за да могат да защитят семейството си и лицата в близък контакт с тях от инфекции.

Възможна е проява на температура, втрисане, неразположение, симптоми подобни на грип, повишена умора или увеличение на симптомите при уриниране (като парене или болка при уриниране). Въпреки всичко, е необходимо пациентите да уведомят своя лекар, ако някой от тези симптоми продължи повече от 48 часа или се увеличи неговата интензивност.

Необходимо е също така пациентите да уведомят своя лекар ако се появи някой от следните симптоми: увеличение на симптомите на уринарния тракт (като като неотложно уриниране, често уриниране, кръв в урината), ставни болки, очни оплаквания, (като болка, дразнене или зачервяване) кашлица, кожен обрив, жълтеница, гадене или повръщане.

Предпазни мерки при работа

Да се работи като с инфекциозен материал. ИмуЦист съдържа жизнеспособни микобактерии и е необходимо използване на асептична техника при неговото приготвяне и употреба.

Съобщавани са VCG инфекции при здравни работници приготвящи VCG за приложение.

Вътреболнични инфекции са съобщавани при имunosупресирани пациенти, приемащи парентерално лекарства, приготвени в зони, където се приготвя VCG.

Лица с имуноен дефицит не трябва да работят с ИмуЦист.

Сърдечносъдова система



Рискът от ектопична BCG инфекция не е определен, но се счита за много малък. Ползите от BCG терапията и възможността за ектопична BCG инфекция, трябва да се преценят внимателно, при пациенти с артериален аневризъм или с протезни устройства от какъвто и да било вид.

Бактериална инфекция на пикочните пътища

Някои инфекции на пикочо-половата система при мъжете (орхит/епидидимит) се проявяват като неподатливи към множество лекарства за антитуберкулозно лечение и налагат орхиектомия.

Ако по време на лечение с ИмуЦист се появи бактериална инфекция на пикочните пътища (ИПП), приложението на ИмуЦист трябва да бъде преустановено до пълното отзвучаване на бактериалната ИПП, тъй като комбинацията от ИПП и цистит, предизвикан от BCG може да доведе до по-тежки нежелани реакции върху пикочо-половата система. Освен това BCG бацилите са чувствителни към широка гама антибиотици, следователно антимикуробното лечение може да намали ефективността на ИмуЦист.

Свърхчувствителност

Много рядко е съобщавано за силна алергична реакция след интрадермално инжектиране на BCG ваксина за предпазване от туберкулоза и следователно това трябва да се има предвид при интравезикалното приложение на ИмуЦист.

Запушалката на флакона на този продукт съдържа латекс (естествен каучук), който би могъл да предизвика алергична реакция.

Сериозни и тежки нежелани реакции свързани с предпазните мерки

За да се предотврати проявата на тежки инфекции, и да се избегне нараняване и/или контаминиране на уринарния тракт, е необходимо да изминат 7 до 14 дни, преди приложението на ИмуЦист след травматична катетеризация.

След това схемата на терапия се подновява, все едно че терапията не е била прекъсвана.

Необходимо е пациентите да бъдат проследени и контролирани за проява на симптоми и признаци на токсичност след всяка интравезикална манипулация. Ако пациент развие персистираща температура или изпита остро фебрилно заболяване съвместимо с BCG



инфекция, приложението на BCG трябва да бъде окончателно прекратено, пациента да бъде незабавно прегледан и да започне антитуберкулозно лечение и да се проведе консултация с инфекционист.

Незабавно трябва да започне лечение с два или повече антимикобактериални агента, още по време на провеждане на диагностиката, включително изследване на култури.

Културата с отрицателна реакция не изключва непременно инфекция.

Особени групи

ИмуЦист не се препоръчва за профилактично лечение след трансуретрална резекция (ТУР) на папиларни тумори в стадий TaG1, освен ако не са оценени като високо рискови за туморен рецидив.

При пациенти с малък капацитет на пикочния мехур, при решението за лечение с ИмуЦист трябва да се има пред вид повишеният риск от контрактура на пикочния мехур.

При пациенти подложени на антиминобно лечение за други инфекции, трябва да се оцени дали терапията може да намали ефективността на ИмуЦист.

При пациенти със заболяване, което може да наложи в бъдеще задължителна имуносупресия, (напр. очакване на трансплантация на орган, миастения гравис), решението за лечение с ИмуЦист трябва внимателно да се обмисли.

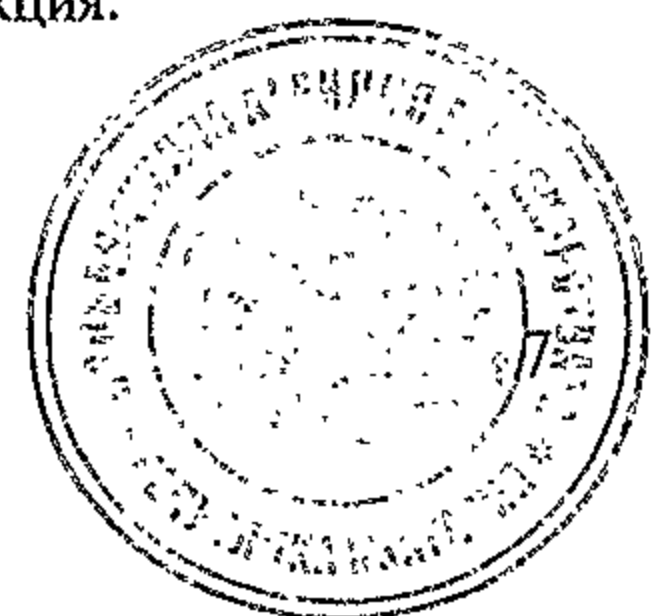
Педиатрични пациенти (деца):

Не са установени безопасността и ефективността на ИмуЦист при лечение на първичен карцином на пикочния мехур при пациенти-деца. Поради тази причина ИмуЦист не трябва да се използва при деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Имуносупресивно лечение

Комбинирано лечение с имуносупресори и/или радиация могат да попречат на имунния отговор към ИмуЦист или да повишат риска от дисеминирана BCG инфекция.



Антибактериални лекарства

Антимикробната терапия при други инфекции може да засегне ефективността на ИмуЦист. Ето защо е необходимо да се оцени състоянието на пациентите, подложени на антимикробна терапия, за да се прецени дали терапията може да намали ефикасността на ИмуЦист.

Антитуберкулозни лекарства

Не трябва да се използват профилактично антитуберкулозни лекарства (напр. изониазид), за попречване на локалните, раздразнителни нежелани реакции при приложение на ИмуЦист. Няма данни, които да показват, че острите, локални симптоми на пикочните пътища, които обикновено се проявяват при интравезикален прием на BCG, се дължат на микобактериална инфекция.

ИмуЦист не е чувствителен към пиразинамид.

Ефект върху лабораторни и диагностични тестове

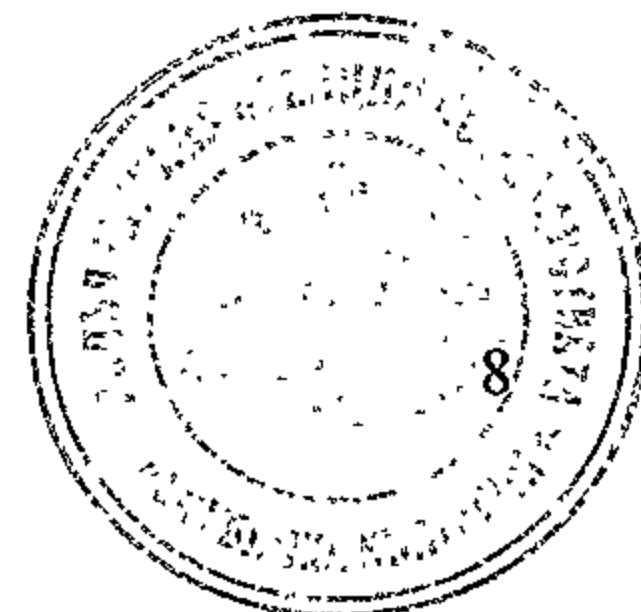
Интравезикалната терапия с ИмуЦист може да предизвика реакция на чувствителност към ППД (пречистени протеинени деривати), което може да усложни бъдещи тълкувания на реакции към ППД при кожни тестове, когато се използват за диагностика на подозирани микобактериални инфекции. Преди приложение на ИмуЦист е необходимо да се определи реактивността на пациента към ППД.

4.6 Бременност и кърмене

Не са провеждани изследвания на репродуктивността на животните при употреба на ИмуЦист. Също така, не е известно дали приложението на ИмуЦист може да причини увреждане на плода или да засегне репродуктивната способност на жената.

ИмуЦист се прилага при бременни жени само при строги показания. Жените трябва да бъдат предупреждавани да не забременяват по време на лечение.

Не е известно дали ИмуЦист се екскретира в майчиното мляко при човек.



Тъй като много лекарствени продукти се отделят в майчиното мляко и поради възможността за сериозни нежелани реакции при приложение на ИмуЦист при кърмачета, препоръчително е кърменето да се прекрати, ако състоянието на майката изисква лечение с ИмуЦист.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Информацията за нежелани реакции е получена от клинични изпитвания и от световния постмаркетингов опит.

Приложението на ИмуЦист предизвиква реакция на възпаление на пикочния мехур и може да провокира признаци и симптоми на цистит (Вж. Таблица 1 и Таблица 2). Подобни реакции в известна степен може да се приемат като доказателство, че VCG произвежда желаня отговор, но пациентите трябва внимателно да се наблюдават и контролират.

Симптоми на възпаление на пикочния мехур са установени при приблизително 50% от пациентите, приемащи ИмуЦист, и в повечето случаи започват да се проявяват няколко часа след приема като продължават от 6 до 48 часа. Симптомите обикновено се проявяват след третото вливане и след всеки следващ прием се засилват. Механизмът на действие на възпалителната нежелана реакция не е изучен, но е най-съвместим с имунологичния механизъм. Няма доказателства, че намаляване на дозата или терапията с антитуберкулозни лекарства може да предотврати или намали симптомите на възпаление при терапия с ИмуЦист.

Данни от клинични проучвания

Нежеланите реакции проявени при лица приемащи ИмуЦист по време на клинични проучвания SWOG 8216 и SWOG 8507 са изредени в Таблицы 1 и 2.

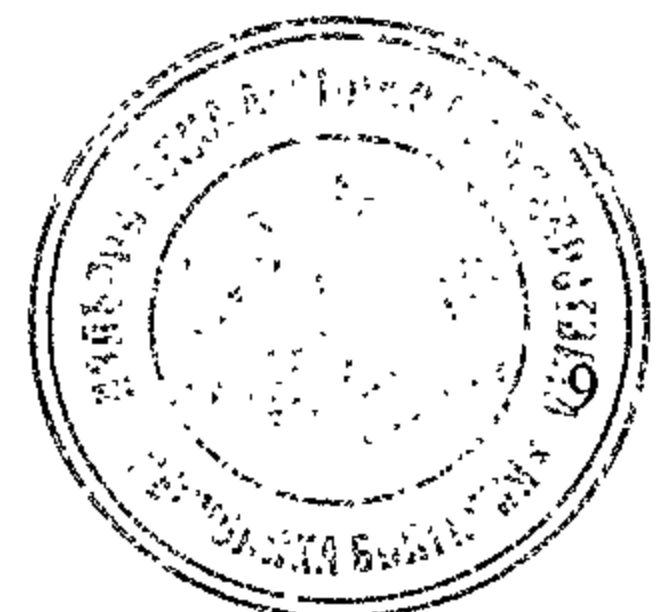


Таблица 1: НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ ПРИ КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ SWOG 8216 (n = 127)

Нежелана реакция	Процент пациенти	
	Общо	(степен ≥ 3)
	(индуктивна + поддържаща терапия)	(Общо 11 вливания)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Дизурия	52%	(4%)
Често уриниране	40%	(2%)
Хематурия	39%	(7%)
Неотложно уриниране	18%	(0%)
Бъбречна токсичност (NOS)	10%	(2%)
Незадържане на урината	6%	(0%)
Спазми/болки на пик.мехур	6%	(0%)
Контрактура на пикочния мехур	5%	(0%)
Инфекции и инфестации		
Цистит	29%	(0%)
Възпаление на пикочопровода	18%	(1%)
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия	21%	(0%)
Левкопения	5%	(0%)
Нарушения на метаболизма и храненето		
Анорексия	11%	(0%)
Стомашно-чревни нарушения		
Гадене/повръщане	16%	(0%)
Диария	6%	(0%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Артралгия/миалгия/артрит	7%	(1%)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		
Генитални болки	10%	(0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Неразположение	40%	(2%)
Температура	38%	(3%)
Простуди	34%	(3%)

При $\leq 5\%$ от пациентите са установени следните нежелани реакции: коремна болка, главоболие, кожен обрив, чернодробни смущения, сърдечни смущения (некласифицирани), тъкан в урината, локална инфекция, системна инфекция, белодробна инфекция, запек, световъртеж, умора, тромбоцитопения, коагулопатия, запушване на уретера и болки в слабините.

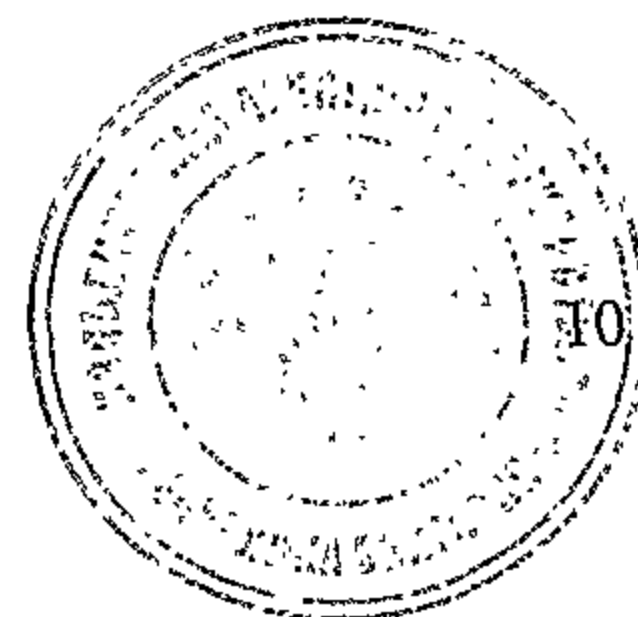


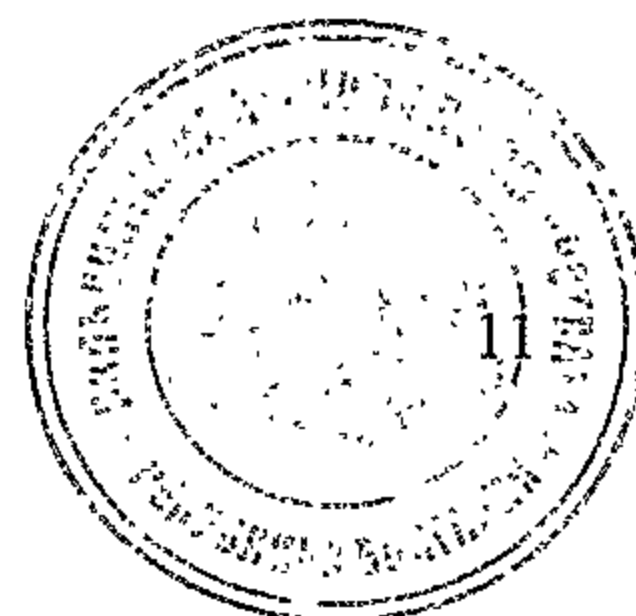
Таблица 2: НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ ПРИ КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ SWOG 8507

Нежелана реакция	Процент пациенти			
	Индуктивна (n = 589/589) 6 Вливания		Индуктивна + поддържаща терапия (n = 248/589) 6 + 21 Вливания	
	Общо	(степен ≥ 3)	Общо	(степен ≥ 3)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Дизурия	27%	(2%)	48%	(1%)
Хематурия	19%	(4%)	29%	(7%)
Често уриниране	14%	(2%)	5%	(1%)
Неотложно уриниране	4%	(0%)	12%	(3%)
Спазми/болки на пик.мехур	1%	(0%)	6%	(1%)
Инфекции и инфестации				
Цистит	0%	(0%)	29%	(0%)
Възпаление на пикочопровода	1%	(0%)	5%	(0%)
Нарушения на метаболизма и храненето				
Анорексия	3%	(0%)	8%	(0%)
Стомашно-чревни нарушения				
Гадене/повръщане	3%	(0%)	5%	(1%)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
Генитални болки	0%	(0%)	10%	(0%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Неразположение	17%	(1%)	25%	(2%)
Треска	17%	(0%)	31%	(3%)
Простуди	14%	(1%)	32%	(2%)

При <5% от пациентите са установени следните нежелани реакции: анемия, диария, артралгия/миалгия/артрит, незадържане на урината, левкопения, коремна болка, чернодробни смущения, системна инфекция, белодробна инфекция, главоболие, бъбречна токсичност, свиване на пикочния мехур, коагулопатия, сърдечни нарушения (некласифицирани), запушване на уретера и кожни обриви.

Данни от постмаркетингово наблюдение

В допълнение към посочените по-горе нежелани реакции, при маркетинговата употреба на ИмуЦист са съобщавани следните нежелани реакции



Тези реакции са наблюдавани в редки до много редки случаи. Но тъй като са докладвани доброволно от хора, чийто брой не е известен, честотата им не може да се определи надеждно.

Инфекции и инфестации

BCG инфекция (в редки случаи): BCG може да се разпространи, когато се прилага интравезикално. Установени са сериозни инфекции, включително сепсис със съпътстваща смъртност. Установени са BCG инфекции на очите, бял дроб, черен дроб, кости, костен мозък, бъбреци, регионалните лимфни възли, перитонеума, пикочополовия тракт (орхид/епидидимит) и простатата (напр. Грануломатозус простатитис).

Съобщавано е и BCG инфекция на аневризми и протезни устройства (включително артериални трансплантанти, сърдечни апарати и изкуствени стави).

След приложение на ИмуЦист са съобщавани ставни симптоми (артрит, артралгия), очни симптоми (включително конюнктивит, увеит, ирит, кератит, грануломатоза хориоретинит), пикочни симптоми (включително уретрит), кожни обриви, поотделно или в комбинация (Reiter's синдром). По отношение съобщенията на Reiter's синдром, рискът изглежда по-голям при пациенти позитивни на HLA-B27.

Бъбречен абсцес (в много редки случаи).

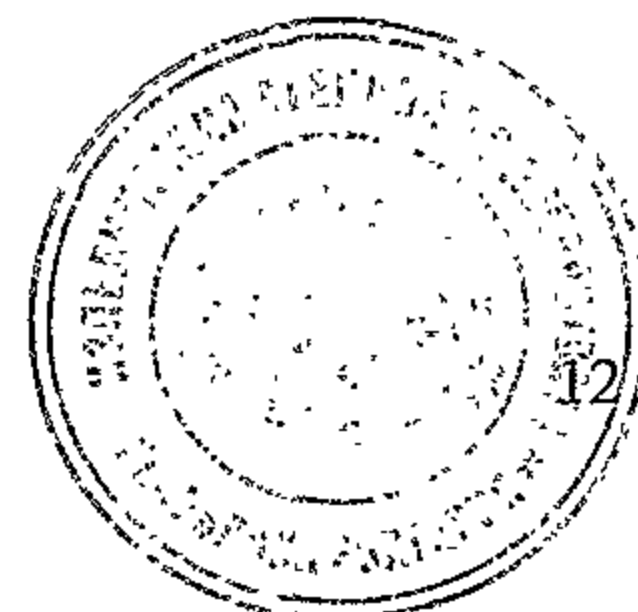
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Грипоподобни симптоми (в редки случаи)

Лекарите, медицинските сестри и фармацевтите трябва да съобщават на съответните здравни институции, според местните изисквания за всяка нежелана реакция свързана с приложението на продукта. Съобщенията трябва да съдържат подробна информация за историята на лечението с ИмуЦист, съответната анамнеза, симптомите и признаците на нежеланата реакция, предприетото лечение за потискане на нежеланата реакция и реакцията към това лечение от страна на пациента.

4.9 Предозиране

Не е документирано.



5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АТС код: L03AX 03

При интравезикално приложение, като лечение на тумор, BCG провокира остра възпалителна и субакутна грануломатозна реакция с макрофагова и левкоцитна инфилтрация в уротелиума и lamina propria на пикочния мехур.

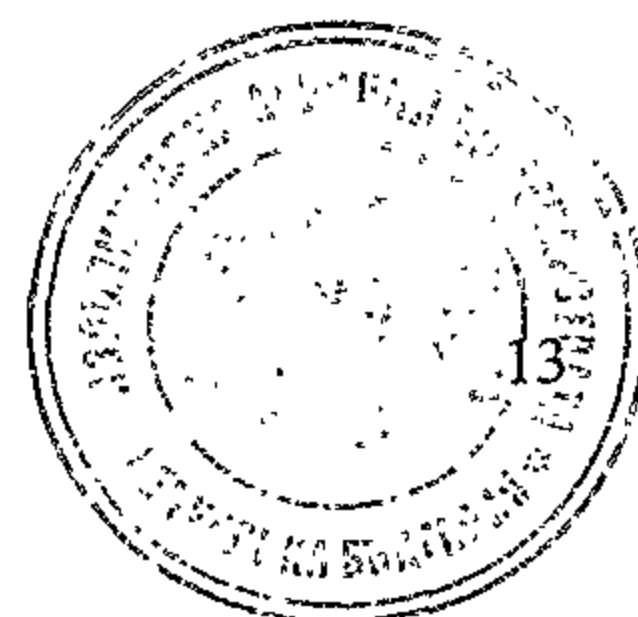
Локалните възпалителни ефекти са свързани с отстраняване или намаляване на повърхностните карциномни увреждания на пикочния мехур. Точният механизъм, чрез който това се осъществява е неизвестен, но антитуморният ефект изглежда е зависим от Т лимфоцитите.

Общ анализ на терапията с BCG при карцином на пикочния мехур

Карцином *in situ* (CIS) се срещне самостоятелно или съвместно с папиларни тумори, особени такива от по-висока степен.

Карциномът *in situ* (CIS) може да бъде многогнезден и може да бъде свързан с многогнездни премалигнени дисплазични лезии. Докато трансуретралната резекция (ТУР) е първичното лечение при CIS, то често не е успешно: някои лезии могат да са неоткриваеми или да не могат да бъдат отстранени, или и двете. Дори с успешна ТУР CIS е свързан с висока честота на рецидив и на рецидиви с увреждания в по-напреднал стадий, включващи карциномна инвазия в мускулния слой на пикочния мехур (стадий T2 или по-висок). ИмуЦист, за интравезикално приложение (BCG имунотерапевтичен препарат) е регистриран като алтернатива на радикалното хирургическо лечение на CIS и като профилактика на рецидив на CIS.

ТУР е първичното лечение на повърхностните папиларни тумори, но тези тумори имат тенденция да рецидивират и прогресират. Това се отнася особено за случаите, когато има два или повече папиларни тумори, когато вече е имало рецидив на такива тумори, или когато има съпътстващ CIS. При тези обстоятелства е доказано, че интравезикалното приложение на ИмуЦист за профилактика след ТУР удължава значително времето за поява на рецидив.



Резултати от клинични проучвания

Няколко публикувани проучвания, сред които две многоцентрови контролирани рандомизирани проучвания, доказват ефективността на ИмуЦист за пациентите с повърхностен карцином на пикочния мехур в стадии CIS, Ta и T1.

В първото проучване, ИмуЦист е сравнен с доксорубицин хлороводород при пациенти, с CIS или рецидивирали папиларни тумори, или и двете.

ИмуЦист е приложен интравезикално веднъж седмично в продължение на 6 седмици, с допълнително единично приложение на 3, 6, 12, 18 и 24 месец след започване на терапията (общо 11 приложения) при 127 пациента. Доксорубицин е приложен веднъж на всяка седмица в продължение на 5 седмици, с допълнителни 11 единични месечни лечения при 135 пациента. Направена е оценка на интервала на отсъствие на заболяването. В допълнение към това се измерва бързината на реакцията при пациенти, които страдат от CIS. При пациенти с CIS ($n = 131$) процентът на пълно реагиране (т.е. негативни биопсии и цитология на урината) до 6 месеца от започване на терапията е 70% при терапия с ИмуЦист в сравнение с 34% при терапия с доксорубицин ($p < 0.001$); вероятността на изчезване на заболяването (т.е. липса на доказателства за рак на пикочния мехур) в продължение на 5 години е 45% ($n = 64$ пациента) и 18% ($n = 67$ пациента), съответно ($p < 0.001$ по пропорционален модел на регресия на риска); също така, сред пациентите с пълно реагиране средното време до отпадане на лечението е 39 месеца спрямо съответно 5.1 месеца. Сред пациенти с папиларни тумори (Ta и T1) без CIS вероятността болестта да не се прояви в продължение на 5 години е 37% ($n = 63$ пациента) при терапия с ИмуЦист в сравнение със 17% ($n = 68$ пациента) при терапия с доксорубицин ($p = 0.015$ по пропорционален модел на регресия на риска).

При второто проучване се извършва сравнение на два режима на лечение с ИмуЦист сред подобни пациенти от първото изследване. Началният доклад за изследването включва среден следтерапевтичен период от 3.2 години (1992), а неотдавнашен анализ съдържа контролни данни за период от общо десет години (2000). Прави се сравнение между самостоятелен шест-месечен курс на лечение (общо 6 приложения) и по-интензивен режим, състоящ се от следното: индуктивен курс от едно лечение ежеседмично при курс на лечение от 6 седмици, след шест-седмична пауза се провежда още едно приложение седмично в продължение на 3 седмици, след което се провежда поддържаща терапия, изразяваща се в едно приложение на



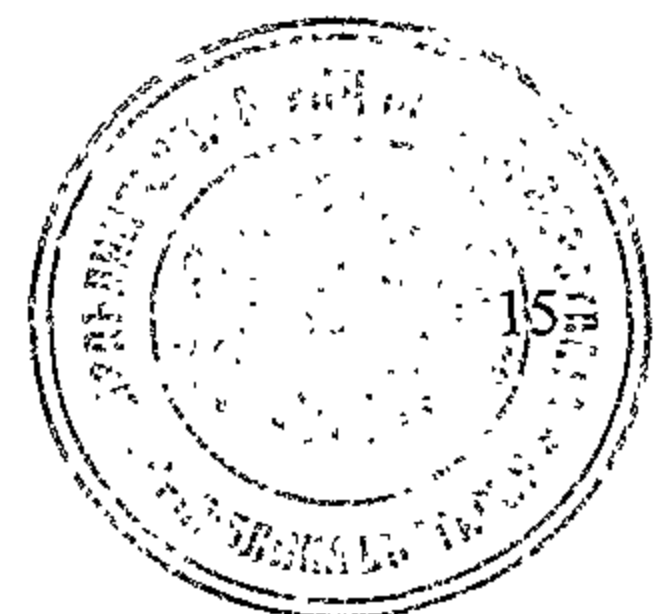
седмица в продължение на 3 седмици през 6 месеца след започване на курса на лечение и после на всеки 6 месеца в продължение на 36 месеца (общо 27 приложения от започване на терапията). Пълният отговор на карцинома *in situ*, оцеляването без рецидив на пациенти без карцинома *in situ* и пациенти с пълен отговор на карцинома *in situ* на BCG са основните критерии за ефикасността на лечението. Оценено е и прогресирането на заболяването. При сравнението на поддържащия режим с неподдържащия режим (т.е. само 6-седмичен индуктивен курс) са установени следните резултати: петгодишното оцеляване е 78% при неподдържащ режим в сравнение с 83% при поддържащ режим ($p=0.08$). Общата продължителност без рецидив на заболяването в продължение на 5 години е 41% при групата от пациенти без поддържащо лечение и 60% при групата от пациенти с поддържащо лечение ($p < 0.0001$). Установено е, че продължителността без рецидив на заболяването при групата от пациенти с 3-седмично поддържащо лечение ($n = 192$ пациента) е два пъти по-дълга (77 в сравнение с 36 месеца) при групата без поддържащо лечение ($n = 192$ пациента). Сред общо 278^{те} участващи пациенти с карцином *in situ* (CIS) процентът на пълно реагиране се увеличава от очакваните 68% до 84%. Разликата за общия процент на реагиране на CIS е значителна при $p = 0.004$. При пациентите с папиларни тумори (T_a или T₁) без CIS средната продължителност на без рецидив на заболяването е 78 месеца при групата от пациенти с поддържащо лечение ($n = 128$ пациента) и 28 месеца при групата от пациенти без поддържащо лечение ($n = 126$ пациента). Това изследване дава доказателства, че поддържащата схема от 3 седмици в продължение на 3 години с BCG осигурява по-добра защита срещу рецидив на заболяването и продължава живота дългосрочно.

5.2 Фармакокинетични свойства

Поради това, че ИмуЦист съдържа жизнеспособни микобактерии, екскретираната урина е възможно също да съдържа живи бактерии.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.



6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Всяка доза съдържа:

Лиофилизат

Мононатриев глутамат,

Разтворител за разтваряне

Натриев хлорид, Динатриев хидрогенфосфат, безводен, Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, Полисорбат 80, Вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

BCG бацилите са чувствителни към широка гама антибиотици. Следователно прилагането на антимикробни средства може да намали ефективността на ИмуЦист.

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

ИмуЦист и съпътстващия разтворител да се съхраняват в хладилник (2°- 8°C).

Да не се употребяват след датата на годност, отбелязана на флакона; в противен случай може да е неактивен.

В нито един момент лиофилизирания ИмуЦист не трябва да се излага на пряка или косвена слънчева светлина.

Излагането на изкуствена светлина също трябва да се сведе до минимум.

6.5 Данни за опаковката

ИмуЦист е предоставен в 5ml флакон от кафяво стъкло тип 1, със сива бутилова, силиконизирана запушалка и с алуминиева обкатка със синя еднократно отстраняема пластмасова капачка.



Съпътстващият разтворител е предоставен във флакон от 5ml от безцветно стъкло тип 1 със сива бутилова, силиконизирана запушалка и с алуминиева обкатка с бяла еднократно отстранима пластмасова капачка

Запушалката на флакона на този продукт съдържа латекс (естествен каучук), което може да провокира алергични реакции.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

6.6. Препоръки при употреба

Разтваряне на лиофилизирания продукт

Приготвянето на суспензията от ИмуЦист е необходимо да се извърши при използване на асептична техника.

За да се избегне кръстосано контаминиране, се препоръчва приготвянето на суспензията от ИмуЦист да става в обособена зона. Лицето, което отговаря за смесването на агентите, трябва да носи защитни ръкавици, защита на очите, маска и престилка за да се избегне вдишването на BCG организми и нежелано излагане на наранената кожа на BCG организми.

Когато се извършват манипулации и разреждане на ИмуЦист, трябва да се внимава, за да се избегнат наранявания от иглата.

Лица с имунен дефицит не трябва да работят с ИмуЦист.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други ваксини или лекарствени продукти.

ИмуЦист трябва да се разрежда само с предоставения разтворител.

Каучуковите запушалки да не се свалят от флакона.

Да се подготви повърхността на флаконите с ИмуЦист и разреждателя чрез обработка с подходящ антисептик.

Като се използва 5-милилитрова стерилна спринцовка и игла, в спринцовката се изтегля обем въздух равен на обема ресуспендираща течност във флакона. Стерилната игла се вкарва в центъра на гумената запушалка на флакона с ресуспендираща течност, флаконът се обръща и в него бавно се инжектира въздухът от спринцовката. Изтегля се 3 ml ресуспендираща течност като върхът на иглата се държи постоянно потопен в течността. След това иглата се изтегля от флакона като буталото се придържа здраво.

Като се използва същата спринцовка и игла се пробива запушалката на флакона с лиофилизирания материал. Флаконът с лиофилизирания материал се държи прав и буталото



се издърпва назад за да се създаде лек вакуум във флакона. Освобождава се буталото и вакуумът изтегля ресуспендиращата течност от спринцовката във флакона с лиофилизирания материал. След като ресуспендиращата течност изцяло премине във флакона с лиофилизирания материал, иглата и спринцовката се отстраняват.

Флаконът внимателно се разклаща, докато се образува фина равномерна суспенсия. Да не се разпенва, защото това ще попречи да се изтегли подходяща доза.

Суспенсията се изтегля от флакона, като се използва същата 5 ml спринцовка. Флаконът се обръща в изправено положение преди да се отстрани спринцовката от флакона.

По-нататък материалът от флакона (1 доза) се разрежда допълнително в 50 ml стерилен физиологичен разтвор без консервант до краен обем 53 ml за интравезикално приложение.

Разтворен продукт

Лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след разтваряне.

Разтвореният продукт не трябва да се излага на слънчева светлина, директна или индиректна.

Излагането на изкуствена светлина трябва да бъде сведено до минимум.

Ако има неизбежно забавяне между разтварянето и приложението, то трябва да бъде не повече от 2 часа.

Всеки ресуспендиран продукт, в който има флокули или частици, които не се разпадат след внимателно разклащане не трябва да се използва.

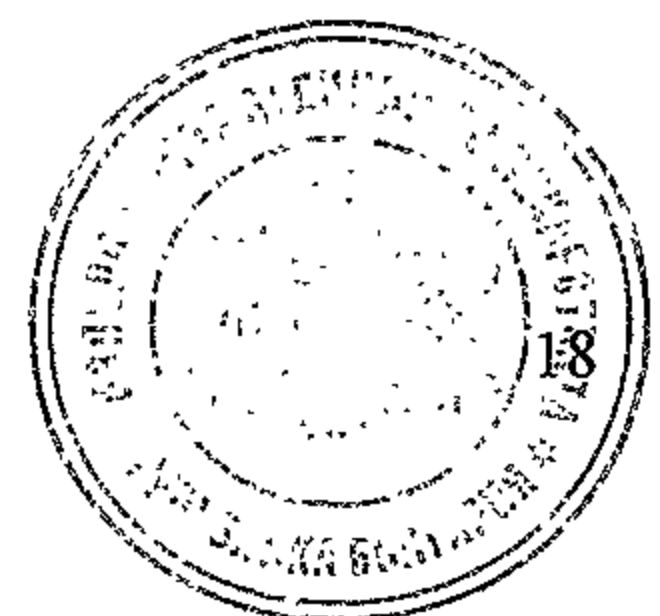
Инструкции за изхвърляне

Неизползваният продукт, опаковката и всички съоръжения и материали, използвани за вливане на продукта (напр. спринцовки, катетри) незабавно се поставят в контейнер за биоопасни материали и се изхвърлят, в съответствие с приложимите местни изисквания за третиране на биоопасни материали.

Отделената урината до 6 часа след вливането на ИмуЦист се дезинфекцира с равен обем 5% хипохлориден разтвор (неразредена домакинска белина) и преди отмиване се оставя да престои 15 минути.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Pasteur S.A.
2 avenue Pont Pasteur
F-69007 Lyon
France



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
20030264

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- първо разрешаване за употреба: 21.04.1995

- Подновяване на разрешението: 24.08.1998, 14.04.2003

10. Дата на актуализация на текста

Октомври, 2007 г.

