

CALGEVAX

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ **CALGEVAX**

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε αμπούλα **CALGEVAX** περιέχει:

- Δραστική ουσία : *Mycobacterium bovis* BCG (Substrain SL222Sofia) 11.25mg (37.5mg semi-dry bacterial mass)
- 1.0-3.0 x 10⁶ viable units (CFU)
- σταθεροποιητής: Sodium glutamate 40mg

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για υγρό ενδοκυστική έγχυση.

Το προϊόν είναι λευκή ξηρά κόνις. Μετά την ανασύσταση με 1ml διαλύματος φυσιολογικού ορού, προκύπτει ένα ομογενές εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Το **CALGEVAX** έχει αποδείξει ισχυρή δράση στη θεραπεία του ουροθηλιακού καρκινώματος in situ της ουροδόχου κύστης.

Η ενδοκυστική χορήγηση ενδείκνυται για την :

-Επικουρική θεραπεία για την πρόφύλαξη κατά των υποτροπών του επιφανειακού ουροθηλιακού καρκινώματος μετά την διουρηθρική εκτομή (TUR)

-Θεραπεία του ουροθηλιακού καρκινώματος in Situ της κύστης

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δόση για ενδοκυστική έγχυση αποτελείται από μία έως τέσσερις αμπούλες **CALGEVAX**.

Αυτή η ποσότητα θα πρέπει να ανασυσταθεί διαλυόμενη σε 50ml στείρου φυσιολογικού ορού (0,9% Sodium Chloride).

Για κάθε έγχυση, το περιεχόμενο των απαιτούμενων φιαλιδίων, αφού ανασυσταθεί και διαλυθεί, εγχύεται στην ουροδόχο κύστη.

Αρχική θεραπεία

Εβδομαδιαίες εγχύσεις με **CALGEVAX** κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες.

Όταν το **CALGEVAX** χρησιμοποιείται ως επικουρική θεραπεία μετά από TUR ενός επιφανειακού ουροθηλιακού καρκινώματος της ουροδόχου κύστης (βλέπε "Θεραπευτικές ενδείξεις"), η αγωγή με το **CALGEVAX** πρέπει να ξεκινήσει μεταξύ της 10^{ης} και της 15^{ης} ημέρας μετά την διεξαγωγή της TUR.

Η αγωγή δεν πρέπει να ξεκινήσει προτού επουλωθούν οι βλάβες του βλενογόνου μετά από TUR. Θεραπεία συντήρησης

Η θεραπεία συντήρησης ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς και περιλαμβάνει μια εβδομαδιαία έγχυση με **CALGEVAX** για 3 συνεχόμενες εβδομάδες κατά τον 3^ο, 6^ο και 12^ο μήνα από την έναρξη της αγωγής. Η ανάγκη για θεραπεία συντήρησης κάθε 6 μήνες πέραν του πρώτου

χρόνου θεραπείας πρέπει να εκτιμάται σύμφωνα με την κατάσταση του όγκου και την κλινική διάγνωση.

Πρέπει να χορηγείται μετά από συνταγή ειδικού ιατρού και κάτω από συνεχή παρακολούθηση του ασθενούς σε ειδικά νοσοκομειακά κέντρα κατά διαστήματα.

Τρόπος χορήγησης

Ένας καθετήρας εισάγεται διαμέσου της ουρήθρας στην ουροδόχο κύστη και η κύστη παροχετεύεται πλήρως.

Συνδέεται η σύριγγα των 50 ml, η οποία περιέχει το παρασκευασθέν εναιώρημα **CALGEVAX** στον καθετήρα και το εναιώρημα εγχύεται στην κύστη. Μετά την έγχυση αφαιρείται ο καθετήρας.

Το εγχυθέν εναιώρημα **CALGEVAX** πρέπει να παραμείνει στην κύστη για ένα διάστημα δύο ωρών. Κατά την περίοδο αυτή πρέπει να ληφθεί μέριμνα ώστε το εγχυθέν εναιώρημα **CALGEVAX** να βρίσκεται επαρκώς σε επαφή με τον βλενογόνο της ουροδόχου κύστης. Συνεπώς ο ασθενής δεν θα πρέπει να είναι ακινητοποιημένος. Σε περίπτωση που ο ασθενής βρίσκεται σε κατάκλιση αυτός θα πρέπει να μετακινείται από την ύπτια στην πρηνή θέση και το αντίστροφο κάθε 15 λεπτά.

Όταν το εναιώρημα **CALGEVAX** έχει διατηρηθεί σε επαφή με τον βλενογόνο της ουροδόχου κύστης για δύο ώρες, ο ασθενής πρέπει να ουρήσει το εγχυθέν εναιώρημα σε καθιστή θέση. Η ούρηση πρέπει να γίνεται σε καθιστή θέση για έξι ώρες μετά την έγχυση και να προστίθεται στην λεκάνη της τουαλέτας οικιακό λευκαντικό σε όγκο ίσο με δύο φλιτζάνια. Το λευκαντικό και τα ούρα θα πρέπει να παραμείνουν στη λεκάνη για 15 λεπτά πριν τον καταιονισμό του νερού.

Υπόμνηση: Ο ασθενής δεν πρέπει να καταναλώσει οποιοδήποτε υγρό για χρονικό διάστημα που ξεκινά 4 ώρες πριν την έγχυση και διαρκεί μέχρι να επιτραπεί η εκκένωση της κύστης (2 ώρες μετά την έγχυση).

4.3 Αντενδείξεις

- Λοιμώξεις των ουροφόρων οδών. Στις περιπτώσεις αυτές η αγωγή με το **CALGEVAX** θα πρέπει να διακόπτεται μέχρις ότου η μικροβιακή καλλιέργεια των ούρων γίνει αρνητική και η θεραπεία με αντιβιοτικά και/ή αντισηπτικά του ουροποιητικού σταματήσει.
- Εκτεταμένη αιματοουρία. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αγωγή με **CALGEVAX** πρέπει να διακοπεί ή να ανασταλεί έως ότου η αιματοουρία θεραπευθεί επιτυχώς ή σταματήσει.
- Κλινική ένδειξη περί υφιστάμενης ενεργής φυματώσεως. Η ενεργή φυματίωση θα πρέπει να αποκλεισθεί σε ασθενείς με θετική αντίδραση φυματίνης (PPD) πριν την έναρξη της αγωγής

με **CALGEVAX**. Θεραπεία με αντιφυματικά φάρμακα όπως η στρεπτομυκίνη, το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ(PAS), η ισονιαζόλη (INH), η ριφαμπικίνη και εθαμβουλόλη.

- Ανεπάρκεια ανοσολογικής απάντησης ανεξαρτήτως αιτιολογίας (συγγενής ή οφειλόμενη σε ασθένεια, φάρμακα ή άλλη θεραπεία).
- HIV οροθετικότητα.
- Κύηση και γαλουχία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- Πριν την πρώτη ενδοκυστική έγχυση **CALGEVAX** πρέπει να γίνεται έλεγχος φυματίνης. Εάν αυτός ο έλεγχος είναι θετικός, η ενδοκυστική έγχυση **CALGEVAX** αντενδείκνυται μόνο εάν υφίσταται συμπληρωματική ιατρική ένδειξη για ενεργό φυματιώδη λοίμωξη.
- Τραυματικός καθετηριασμός ή άλλοι τραυματισμοί της ουρήθρας ή του βλενογόνου της ουροδόχου κύστης μπορούν να προάγουν τη συστηματική λοίμωξη από BCG. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται καθυστέρηση στην χορήγηση **CALGEVAX** έως την επούλωση της βλάβης του βλενογόνου.
- Σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες υψηλού κινδύνου για HIV μόλυνση συνιστάται να διενεργούνται οι κατάλληλοι έλεγχοι για HIV πριν από την έναρξη της αγωγής.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση συμπτωμάτων συστηματικής λοίμωξης από BCG και για ενδείξεις τοξικότητας μετά από κάθε ενδοκυστική έγχυση.
- Το **CALGEVAX** δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια, υποδόρια ή ενδομυϊκά.
- Για την προστασία του ερωτικού συντρόφου θα πρέπει να συνιστάται στον ασθενή η αποχή από την σεξουαλική δραστηριότητα μία εβδομάδα μετά την έγχυση **CALGEVAX** ή η χρήση προφυλακτικού.
- Η χρήση του **CALGEVAX** μπορεί να ευαισθητοποιήσει τους ασθενείς στην φυματίνη οδηγώντας σε θετική αντίδραση φυματίνης (PPD).
- Η ανασύσταση, η προετοιμασία και η χορήγηση του εναιωρήματος **CALGEVAX** πρέπει να εκτελούνται υπό άσπρες συνθήκες.
- Η διασπορά του εναιωρήματος **CALGEVAX** μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση με BCG. Τυχόν εναιώρημα **CALGEVAX** που έχει διασπαρθεί θα πρέπει να καθαρισθεί επικαλύπτοντάς το με χάρτινες πετσέτες οι οποίες έχουν εμποτιστεί με φυματιοκτόνο απολυμαντικό για διάστημα τουλάχιστον 10 λεπτών. Όλα τα άχρηστα υλικά θα πρέπει να απορριφθούν ως δυνητικά μολυσματικά υλικά.
- Ακούσια έκθεση στο BCG μπορεί να προκύψει

από αυτο-εμβολιασμό λόγω δερμικής έκθεσης διαμέσου ανοικτής πληγής ή λόγω εισπνοής ή κατάποσης του εναιωρήματος **CALGEVAX**. Η έκθεση σε BCG δεν θα οδηγήσει σε σημαντικά ανεπιθύμητα ιατρικά συμβάντα σε υγιή άτομα. Ωστόσο, στην περίπτωση που υπάρχει η υποψία απυχούς αυτο-εμβολιασμού, συστήνεται να διεξαχθεί δοκιμασία PPD κατά τον χρόνο του απυχήματος και μετά από έξι εβδομάδες ώστε να ανιχνευθεί μετατροπή της αρνητικής δερματοαντίδρασης σε θετική.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το **CALGEVAX** είναι ευαίσθητο στα περισσότερα αντιβιοτικά και κυρίως στα συνήθως χρησιμοποιούμενα αντιφυματικά φάρμακα όπως η στρεπτομυκίνη, το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ (PAS), η ισονιαζίδη (INH), η ριφαμπικίνη και η εθαμβουτόλη.

Ως εκ τούτου η αντινεοπλασματική δράση του **CALGEVAX** μπορεί να επηρεάζεται από ταυτόχρονη αγωγή με αντιβιοτικά. Εάν ο ασθενής ακολουθεί θεραπεία με αντιβιοτικά, συστήνεται η αναβολή της ενδοκυστεϊκής έγχυσης μέχρι το τέλος της αγωγής αυτής (βλέπε επίσης "Αντενδείξεις").

Τα ανοσοκατασταλτικά και/ή η καταστολή του μυελού των οστών και/ή η ακτινοβολία ενδέχεται να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη της ανοσολογικής απάντησης και κατά συνέπεια την αντινεοπλασματική αποτελεσματικότητα, επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το **CALGEVAX**.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η έγχυση του **CALGEVAX** για την αγωγή κατά του καρκινώματος της ουροδόχου κύστης αντενδείκνυται κατά την κύηση και την γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Σύμφωνα με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του **CALGEVAX**, εκτιμάται ότι το ίδιο σκεύασμα δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από την ενδοκυστεϊκή αγωγή με **CALGEVAX** είναι γενικά ήπιες και παροδικές. Η τοξικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται να συνδέονται άμεσα με τον αθροιστικό αριθμό αποικιών (CFU) του BCG, ο οποίος έχει χορηγηθεί με τις διάφορες εγχύσεις. Περίπου 90% των ασθενών αναπτύσσουν τοπικά συμπτώματα ερεθισμού της ουροδόχου κύστης. Πολύ συχνά αναφέρεται συχνουρία και δυσουρία. Η κυστίτιδα και οι τυπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις (κοκκιώματα) οι οποίες εμφανίζονται στο βλενογόνο της ουροδόχου κύστης μετά την έγχυση του **CALGEVAX** η οποία προκαλεί αυτά τα συμπτώματα, αποτελούν ενδεχομένως ένα ουσιώδες τμήμα της αντινεοπλασματικής δράσης του BCG. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα συμπτώματα εξαφανίζονται μέσα σε δύο μέρες μετά την έγχυση και η κυστίτιδα δεν απαιτεί θεραπεία. Κατά την διάρκεια της αγωγής συντήρησης με **CALGEVAX**, τα συμπτώματα της κυστίτιδας μπορεί να είναι εντονότερα και πιο επίμονα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, όταν εμφανίζονται σοβαρά συμπτώματα, μπορεί να δοθεί ισονιαζίδη (300 mg ημερησίως) και αναλγητικά έως την εξαφάνιση των συμπτωμάτων.

Ακόμα παρατηρείται συχνά αίσθημα κακουχίας, πυρετός μικρού έως μεσαίου βαθμού και/ή γριππώδες σύνδρομο (πυρετός, ρίγη, αίσθημα κακουχίας και μυαλγία). Αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως μέσα σε 4 ώρες από την έγχυση και διαρκούν 24 – 48 ώρες. Πυρετός υψηλότερος των 39°C τυπικά υποχωρεί μέσα σε 24 έως 48 ώρες όταν χορηγηθούν αντιπυρετικά (κατά προτίμηση παρακεταμόλη) και υγρά. Ωστόσο, συχνά δεν είναι δυνατόν να διακριθούν αυτές οι άνευ επιπλοκών πυρετικές αντιδράσεις από μία πρόωπη συστηματική λοίμωξη με BCG όπου πιθανόν να ενδείκνυται αντιφυματική θεραπεία. Συστηματικές λοιμώξεις με BCG μπορεί να οφείλονται σε τραυματικό καθετηριασμό, διάτρηση της κύστης ή πρόωρη έγχυση BCG μετά από εκτεταμένη διουρηθρική εκτομή του επιφανειακού καρκινώματος της ουροδόχου κύστης (TUR). Αυτές οι συστηματικές λοιμώξεις, μπορεί, να εκδηλωθούν κατ' αρχήν με πνευμονίτιδα, ηπατίτιδα και/ή κυτταροπενία μετά από μία περίοδο πυρετού και αισθήματος κακουχίας, κατά τη διάρκεια της οποίας τα συμπτώματα αυξάνονται προοδευτικά. Σε ασθενείς με έκδηλα συμπτώματα μόλυνσης από BCG, η οποία επάγεται από την αγωγή πρέπει να ακολουθείται κατάλληλη θεραπεία με αντιφυματικά φάρμακα ακολουθώντας τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται για τις φυματώδεις λοιμώξεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις, περαιτέρω αγωγή με BCG αντενδείκνυται.

Αναφορικά με την αντιμετώπιση σοβαρών επιπλοκών και ιδιαίτερα των συστηματικών λοιμώξεων, οι οποίες είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε σηψαιμία και θάνατο (έχουν αναφερθεί περιπτώσεις), οι άρρωστοι με υψηλό πυρετό πρέπει να νοσηλεύονται προκειμένου να εκτιμηθεί η γενική κατάσταση και να υποβληθούν σε επιθετική θεραπεία με άμεση χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος σε συνδυασμό με κυκλοσερίνη, αφού προηγουμένως σταλεί ουροκαλλιέργεια. Τα κλασικά αντιφυματικά φάρμακα (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη) έχουν εμφανή ανταπόκριση ύστερα από δύο εβδομάδες για αυτό η κυκλοσερίνη πρέπει να χορηγείται πάντα σε βαριές περιπτώσεις.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία προκύπτει όταν περισσότερα από τέσσερα φιαλίδια **CALGEVAX** χορηγηθούν ανά έγχυση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για την εκδήλωση συμπτωμάτων συστηματικής λοίμωξης με BCG και εάν κριθεί απαραίτητο να ακολουθήσει αντιφυματική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το **CALGEVAX** είναι ένας ανοσοδιεγερτικός παράγοντας (κωδικός ATC L 03 AX03). Έχει αντικαρκινική δραστηριότητα αλλά ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός. Τα κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι λαμβάνει μέρος μια ενεργή μη συγκεκριμένη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Το BCG ενεργοποιεί μια τοπική φλεγμονώδη αντίδραση στην οποία εμπλέκεται μια ποικιλία από ανοσοκύτταρα, όπως μακροφάγα, φυσικά φονικά κύτταρα και κύτταρα T.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Είναι γνωστό ότι ο BCG μπορεί να συνδεθεί εκλεκτικά στην ιωδεκτίνη του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης. Ωστόσο η μεγαλύτερη ποσότητα του εγχυθέντος **CALGEVAX** αποβάλλεται με την πρώτη διούρηση δύο ώρες μετά την έγχυση.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν αξιοσημείωτα ευρήματα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα

Sodium glutamate

6.2 Ασυμβατότητες

Το **CALGEVAX** είναι μη συμβατό με υπότονα και υπέρτονα διαλύματα. Το **CALGEVAX** μπορεί να αναμιχθεί μόνο με φυσιολογικό ορό όπως έχει περιγραφεί. Άλλες μελέτες ασυμβατότητας δεν έχουν διενεργηθεί.

6.3 Διάρκεια ζωής

Το **CALGEVAX** έχει διάρκεια ζωής, 24 μήνες από την ημερομηνία παραγωγής.

Η ημερομηνία που εκτυπώνεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία είναι η ημερομηνία λήξης, δηλαδή η ημερομηνία μέχρι την οποία το **CALGEVAX** μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Τα φιαλίδια του λυοφιλικού **CALGEVAX** πρέπει να διατηρούνται σε θερμοκρασία 2-8°C (ψυγείο) και να προφυλάσσονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το **CALGEVAX** συσκευάζεται σε υάλινα φιαλίδια τύπου I.

Συσκευασία 10 φιαλιδίων.

6.6 Οδηγίες χρήσης

Το **CALGEVAX** περιέχει ζωντανά, εξασθενημένα μυκοβακτηρίδια. Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου μετάδοσης, η προετοιμασία, ο χειρισμός και η απόρριψη να γίνονται ως σαν να ήταν δυνατόν μολυσματικό υλικό (βλέπε παράγραφο 4.4).

ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
& ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ
BB-NCIPD Ltd.
26 Yanko Sakazov Blvd.
1504 Sofia, Bulgaria.

ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ
STILVI PHARMACEUTICALS AE
Αλεξουπόλεως 5-7
16452 Αργυρούπολη
Τηλ: 210 9902924
Fax: 210 9902743