

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-2157/14.04.03

Пр. № 4/25-В-2003
СМЕТВМ-В

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

IMMUCYST®/ИМУЦИСТ

BCG Immunotherapeutic

2. Количествен и качествен състав

Продуктът се предлага като бял прах и се придружава от фосфатно буфериран физиологичен разтвор с полисорбат 80, който е бистра, безцветна течност за ресуспендиране.

Имуцист е лиофилизиран препарат, произведен от щам Connaught на *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), който е атенюиран щам на говеждия туберкулозен бацил *Mycobacterium bovis*. Бактериите са лиофилизирани и жизнеспособни след ресуспендиране. След посевка на хранителна среда, предшественикът на всяка колония се нарича "колонии-образуваща единица" (КОЕ), всяка КОЕ се състои от най-малко един жизнеспособен бацил и може да включва няколко бацила, част от които може да са жизнеспособни, а други не. Всеки флакон ImmuCyst съдържа 81 mg (суха маса) BCG и 150 mg натриев глутамат. Всеки флакон Имуцист се ресуспендира с придружаващото количество ресуспендираща течност (3 ml), която съдържа 8,5 g/l натриев хлорид, 0,25 g/l полисорбат 80, 0,6 g/l натриев дихидрогенфосфат, 2,5 g/l динатриев хидроген фосфат и до 3 ml вода за инжекции. Продуктът и ресуспендиращата течност не съдържат консервант. Една доза се състои от съдържанието на един флакон ресуспендиран материал, който допълнително се разрежда в 50 ml стерилен физиологичен разтвор без консервант.

Непосредствено след производството ресуспендираният продукт съдържа 6,6 до $19,2 \times 10^8$ колонии-образуващи единици (КОЕ) в една доза (един флакон) и когато се използва преди края на срока на годност, означен върху етикета на флакона, броят на КОЕ за доза ще бъде не по-малък от $1,8 \times 10^8$.

3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за суспенсия за интравезикално приложение.



4. Клинични данни

4.1 Показания

Имуцист е показан за интравезикално приложение при лечение и профилактика на първичен или рецидивиращ карцином *in situ* (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.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Една доза Имуцист се състои от интравезикално приложение на 81 mg (суха маса) BCG. Тази доза се приготвя като съдържанието на флакона, съдържащ 81 mg лиофилизиран BCG се ресуспендира с флакона (3 ml) ресуспендираща течност. Съдържанието на флакона с ресуспендиран ImmuCyst се разрежда в 50 ml стерилен физиологичен разтвор без консервант до общ обем за приложение 53 ml (Вж. Т. 6.6. Указания за употреба).

Уретрален катетър се вкарва в пикочния мехур при асептични условия, мехурът се дренира и се прилага 53 ml суспенсия Имуцист, бавно по гравитация, след което катетърът се изважда.

Пациентът задържа суспенсията 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. Пациентите трябва да се инструктират да поддържат адекватна хидратация.

Докато клиничните проучвания, проведени с Имуцист включват и перкутанно приложение с всяка интравезикална доза, някои проучвания установяват, че няма допълнителна полза от системното прилагане на BCG. Следователно BCG трябва да се прилага само интравезикално. Ако лекарят реши да приложи и системни дози, може 0,1 ml от интравезикалната доза от 53 ml Имуцист да се инжектира вътрекожно (напр. вътрешната страна на горната част на бедрото). Вътрекожното приложение трябва да се преустанови, ако се появят тежки реакции, като разязвявания на мястото на инжектиране или регионален лимфаденит.



ТЕРАПЕВТИЧНА СХЕМА

Интравезикалното лечение на пикочния мехур трябва да започне от 7 до 14 дни след биопсия или трансуретрална резекция и се състои от индуктивна терапия и поддържащо лечение.

Индуктивната терапия се състои от интравезикално приложение на Имуцист (BCG имунотерапевтичен препарат) един път седмично в продължение на 6 седмици. След пауза от 6 седмици следва едно интравезикално приложение седмично за 1-3 седмици. Клиничните проучвания показват, че тези допълнителни приложения за три седмици значително повишават (от 73% на 87%) дела на пациентите с пълно повлияване на 6-тия месец след започване на лечението в сравнение със случаите без допълнително приложение на 3-тия месец. (вж. Фармакодинамични свойства). Допълнителните приложения за три седмици трябва определено да се препоръчат при пациенти, които все още имат данни за карцином на пикочния мехур.

Въз основа на клиничните проучвания, проведени с Имуцист, се препоръчва поддържащо лечение след индуктивната терапия. То се състои от приложения един път седмично за 1-3 седмици на 6-тия месец след началото на лечението и след това на всеки 6 месеца до 36-тия месец.

Деца

Не е установена безопасността и ефективността при деца.

4.3 Противопоказания

Имуцист (BCG имунотерапевтичен препарат) е противопоказан при пациенти:

- на които е извършена трансуретрална резекция или травматична катетеризация на пикочния мехур (свързана с хематурия) през последната една седмица. (вж. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)
- подложени на имunosупресивно лечение (с лекарствени продукти или облъчване) или с увредена (компрометирана) имунна система - поради опасност от системна BCG реакция. (вж. Нежелани лекарствени реакции)
- с активна туберкулоза - поради опасност от изостряне или съпътстваща системна BCG реакция. (вж. Нежелани лекарствени реакции)
- с настояща или предшестваща системна BCG реакция. (вж. Нежелани лекарствени реакции)



- с повишена температура, освен ако причината за повишаването на температурата не е установена и преценена.
- с бактериална инфекция на уринарния тракт, докато инфекцията не е отзвучала. (вж. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Имуцист съдържа жизнеспособни атенюирани микобактерии. Да се третира като инфекциозен материал. Лица с имуен дефицит не трябва да работят с Имуцист.

Препоръчва се Имуцист да се прилага интравезикално не по-рано от една седмица след трансуретрална резекция.

Трябва да се внимава при интравезикалното прилагане на Имуцист (BCG имунотерапевтичен препарат) да не се внасят замърсители в пикочните пътища и да не се травмира прекалено мукозата. Ако лекарят смята, че катетеризацията на мехура е травматична (напр. свързана с кървене), тогава Имуцист не трябва да се прилага и лечението да се отложи най-малко с една седмица. Последващото лечение трябва да се възобнови, като че не е имало прекъсване в схемата на приложение.

Интравезикалното лечение с Имуцист може да доведе до повишена чувствителност към туберкулин, пречистен протеинов дериват (ППД), което може да затрудни бъдещото интерпретиране на кожните реакции към туберкулин при поставяне на диагноза за предполагаеми микобактериални инфекции. Във връзка с това е желателно определянето на реактивността на пациента към туберкулин преди приложението на Имуцист.

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 мехура.

Ако по време на лечение с Имуцист се появи бактериална инфекция на пикочните пътища, приложението на Имуцист трябва да бъде преустановено до пълното отзвучаване на бактериалната инфекция, поради две причини: (1) комбинацията на инфекция на уринарния тракт и цистит, индуциран от BCG може да доведе до по-тежки нежелани ефекти върху пикочо-половата система и (2) BCG бацилите са чувствителни към широка гама антибиотици, следователно антимикробното лечение може да намали ефективността на Имуцист. По същата причина при пациенти, подложени на антимикробно лечение за други инфекции трябва да се прецени дали това лечение може да понижи ефективността на Имуцист.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че лекарствени комбинации, съдържащи депресанти на костния мозък и/или имunosупресори, и/или радиация могат да увредят отговора към Имуцист или да повишат риска от дисеминирана BCG реакция.

4.6 Приложение по време на бременност и кърмене

Проучвания върху репродукцията при животни не са провеждани с Имуцист. Не е известно дали Имуцист може да увреди плода, ако се приложи при бременна жена или дали може да засегне репродуктивната способност. Имуцист трябва да се прилага при бременни жени само при строги показания. Жените трябва да се съветват да не забременяват по време на лечение.

Кърмеща жена със системна BCG инфекция може да инфектира своето дете.

Не е известно дали това лекарство се екскретира в човешкото мляко. Поради това е необходимо повишено внимание, когато Имуцист се прилага при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, че способността за шофиране и работа с машини се повлиява от това лекарство.

4.8 Нежелани реакции

Интравезикалното приложение на Имуцист причинява възпалителен отговор в пикочния мехур и често е свързано с преходно повишаване на температурата, хематурия, често уриниране и дизурия. Тези реакции до известна степен могат да се приемат като доказателство, че BCG предизвиква желаните отговор, но пациентите трябва внимателно да се наблюдават за сериозни нежелани реакции. Сериозни нежелани реакции са настъпили при по-малко от 1% от лекуваните с Имуцист.

Местни реакции:

Най-честите местни реакции са преходна дизурия и често уриниране. По време на индуктивната терапия тези реакции се появяват най-малко един път съответно при 26% и 14% от пациентите. Те се повишават съответно до 46% и 34% при пациентите на поддържащо лечение. Обилна (макроскопска) хематурия се появява при 11 - 19% от пациентите, лекувани с Имуцист, докато по-сериозните нежелани реакции от страна на пикочо-половата система се наблюдават при по-малко от 0.5% от пациентите.



нежелани реакции включват бактериална инфекция на уринарния тракт, контрактура на мехура, симптоматичен грануломатозен простатит, епидидимоорхит, запушване на уретерите и бъбречен абсцес.

След интравезикално приложение на BCG са съобщавани очни симптоми, включително увеит, конюнктивит, ирит, кератит, грануломатозен хореоретинит, самостоятелно или в комбинация със ставни симптоми (артрит или артралгия), симптоми от уринарния тракт и/или кожен обрив. Изглежда че рискът е по-висок сред пациенти положителни за HLA-B27.

Системни реакции:

Преходно повишение на температурата $< 38,5^{\circ}\text{C}$ с продължителност по-малка от 48 часа се явява при 17% от пациентите по време на индуктивната терапия и при 31% по време на поддържащото лечение с Имуцист.

Обрив по кожата, артралгия и мигриращ артрит са редки и се считат като чисто алергични реакции.

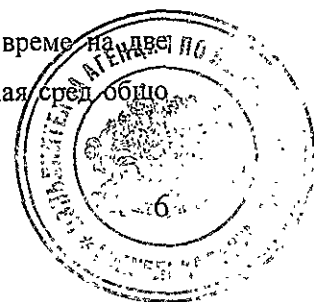
Системна BCG реакция:

Системната BCG реакция е рядко, системно грануломатозно заболяване, което може да се появи след лечение с BCG. Обозначава се като системна 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.

Системната BCG реакция се определя като наличието на някои от следните белези, ако не се откриват други причини за тях: температура $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ за ≥ 12 часа; температура $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ за ≥ 48 часа; пневмонит; хепатит; друга органна дисфункция извън пикочо-половия тракт с грануломатозно възпаление при биопсия; или класическите признаци на сепсис, включващи циркулаторен колапс, остър респираторен дистрес и дисеминирана интраваскуларна коагулация.

Въпреки че е рядка системната BCG реакция е много по-вероятно да се яви, ако BCG се приложи до една седмица след трансуретрална резекция или травматична катетеризация на мехура, с придружаваща хематурия. Докладван е един случай на системна BCG реакция при пациент с протезирана аортна клапа и анамнеза на бактериален ендокардит; не е известно дали те представляват рискови фактори за системна BCG реакция.

В редки случаи системната BCG реакция може да доведе до смърт. По време на две по-многоцентрови, контролирани клинични изпитвания, има два смъртни случая сред общо

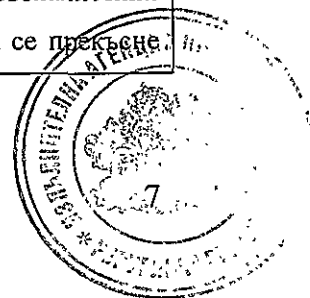


714 пациенти, лекувани с Имуцист. От въвеждането в клиничната практика на Имуцист през 1988 г. до края на 1995 г. летални случаи, свързани със системна BCG реакция след приложение на Имуцист са наблюдавани с честота по-малка от 1 на 20 000 лекувани пациенти. Някои от тези смъртни случаи е можело да бъдат предотвратени, ако факторите, допринасящи за проява на системна BCG реакция са били разпознати, напр. приложение преди изтичане на една седмица след ТУР или травматична катетеризация.

В таблица 1 е обобщено препоръчаното лечение на нежеланите реакции.

Таблица 1:

Симптом, признак или синдром	Лечение
(1) Симптоми на иритация на пикочния мехур, с продължителност < 48 часа	Симптоматично лечение
(2) Симптоми на възпаление на пикочния мехур, с продължителност \geq 48 часа	Симптоматично лечение, да се отложи следващото приложение на Имуцист до пълното оздравяване. Ако не се наблюдава пълно оздравяване до една седмица, да се приложи изониазид 300 mg дневно до пълно оздравяване.
(3) Съпътстваща бактериална инфекция на уринарния тракт	Да се отложи следващото приложение на Имуцист до завършване на антимикробното лечение и отрицателен резултат от микробиологичното изследване
(4) Други нежелани реакции на пикочо-половата система: симптоматичен грануломатозен простатит, епидидимоорхит, запушване на уретер или бъбречен абсцес.	Да се спре Имуцист. Да се приложи изониазид 300 mg дневно и рифампин 600 mg дневно за 3-6 месеца.
(5) Повишаване на температурата < 38,5°C с продължителност < 48 часа.	Симптоматично лечение с ацетаминофен (парацетамол).
(6) Кожен обрив, артралгия или мигриращ артрит.	Антихистаминови препарати или нестероидни противовъзпалителни средства. Ако нямат ефект, да се прекъсне.



	Имуцист и да се приложи изониазид 300 mg дневно за 3 месеца.
(7) Системна BCG реакция (според определения в "Предупреждения") без белези на септичен шок	Да се прекрати приложението на Имуцист. Да се консултира с инфекционист. Да се приложи антитуберкулозно лечение в тройна комбинация за 6 месеца.
(8) Системна BCG реакция (според определения в "Предупреждения") с белези на септичен шок	Като в т. (7). Да се обмисли системно прилагане на високи дози кортикостероиди за кратко време.
(9) Очни симптоми	Да се проведе консултация с офталмолог за специфично лечение

Нежеланите действия като иритация на пикочния мехур, свързано с приложението на Имуцист могат да се лекуват симптоматично с пропантелин бромид (Pro-Banthine™). Ацетаминофен (парацетамол) може да се прилага за симптоматично облекчаване на преходното повишаване на температурата или симптомите на възпаление на пикочния мехур.

BCG микроорганизмите, включително щам Connaught са чувствителни към всички съвременни антитуберкулозни лекарствени средства с изключение на пипразинамид. Следователно при другите по-сериозни реакции, различни от системна BCG реакция (напр. сериозни нежелани реакции от страна на уринарния тракт или алергична реакция), трябва да се прилага изониазид с или без рифампин в продължение на 3-6 месеца.

Ако се появи системна BCG реакция трябва да се проведе консултация с инфекционист, приложението на Имуцист да бъде прекратено и незабавно да започне антитуберкулозно лечение в тройна комбинация, което да продължи 6 месеца. Обикновено то включва изониазид (300 mg дневно), рифампин (600 mg дневно) и етамбутол (1000 mg дневно). При наличие на признаци на септичен шок като проява на системна BCG реакция трябва да се има пред вид, че добавяне за кратък период на кортикостероиди (напр. преднизолон 40 mg дневно) оказва благоприятно въздействие.

Ако се появи системна BCG реакция трябва да бъде представен доклад на производителя и на съответните здравни власти (Център за лекарствена безопасност - ИАЛ, бул. "Я. Сакъзов" 26, София). Докладът трябва да съдържа подробности относно лечението.



Имуцист, симптомите и признаците на BCG реакция, приложеното лечение и ефекта от него.

Пациентите трябва да се консултират с техния лекар колкото е възможно по-скоро, ако има влошаване на тяхното състояние, или техните оплаквания персистират дори след приложено лечение, или се появи някой от следните симптоми:

По-чести: Кръв в урината; болезнено или често уриниране, продължаващо повече от два дни; гадене и повръщане, повишаване на температурата и втрисане, продължаващи повече от 24 часа.

Редки: Кашлица, обрив по кожата, висока или постоянно повишена температура, болки в ставите, жълтеница.

Отделената 6 часа след вливането урина трябва да бъде дезинфектирана с равен на уринираното количество обем на 5 % разтвор на хипохлорит и да се остави да престои 15 минути преди изхвърлянето и в канализацията.

4.9 Предозиране

При предозиране пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и всяка нежелана реакция да се лекува.

5.0 Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: L03AX

Имуцист предизвиква местна остра възпалителна и субакутна грануломатозна реакция с хистиоцитна и левкоцитна инфилтрация в епитела и lamina propria на пикочния мехур. Местните 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.

Повърхностният преходноклетъчен карцином на пикочния мехур обхваща: карцином in situ (CIS), папиларни тумори, ограничени в лигавицата (стадий Ta), папиларни тумори включващи lamina propria, но не и мускулния слой на пикочния мехур (стадий T1), или комбинация от тях.

Карцином *in situ* (CIS) се среща или самостоятелно или в комбинация с папиларни тумори.

Карциномът *in situ* може да бъде многогнезден и може да бъде свързан с многогнезден



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.

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 многоцентрово контролирано проучване Имуцист е сравнен с доксорубицин хидрохлорид (Adriamycin™) при пациенти с CIS или рецидивиращи папиларни тумори, или комбинация и на двете форми. Имуцист е прилаган интравезикално един път седмично 6 седмици, с допълнително единично приложение на 3-ти, 6-ти, 12-ти, 18-ти и 24-ти месец след началото на лечението (общо 11 приложения). Доксорубицин е прилаган един път седмично 5 седмици, с допълнително еднократно прилагане всеки месец през следващите 11 месеца. При пациенти с CIS пълно повлияване с Имуцист (т. е. отрицателни биопсии и цитологична находка в урината) до 6-тия месец след началото на лечението има при 70% от лекуваните с Имуцист срещу 34% при лечение с доксорубицин ($p < 0,001$). Вероятността за липса на заболяване (т. е. няма данни за карцином на пикочния мехур) на 5-тата година за Имуцист и доксорубицин е съответно 45% и 18% ($p < 0,001$ при пропорционален регресионен модел). При пациентите с пълно повлияване средното време, след което лечението се оказва неуспешно, е 39 месеца за Имуцист срещу 5,1 месеца за доксорубицин. Сред пациентите с папиларни тумори (Ta или T1) без CIS, вероятността



за липса на заболяването на 5-тата година е 37% при Имуцист срещу 17% при доксорубицин ($p=0,015$ с пропорционален регресионен модел).

Във второто многоцентрово контролирано проучване са сравнени две схеми на лечение с Имуцист. Пациентите са подобни на тези от първото проучване. Шест седмичен индуктивен курс (общо 6 приложения) е сравнен с по-интензивен режим, състоящ се от: шестседмичен индуктивен курс с по едно приложение седмично; след шестседмична пауза, 3 седмици лечение с по едно приложение седмично и след това поддържащо лечение, състоящо се от прилагане веднъж седмично три седмици на 6-тия месец след началото на лечението и след това еднократно на всеки 6 месеца до 36-тия месец (общо 27 приложения). При сравняване на режима с поддържащо лечение и без поддържащо лечение (т. е. само 6-седмичен индуктивен курс) при пациентите с CIS 6 месеца след началото на лечението е установено, че пълно повлияване има при 87% в групата с поддържащо лечение срещу 73% в групата без поддържащо лечение ($p=0,016$). Времето до поява на рецидив е значително удължено при всички пациенти в групата с поддържащо лечение ($p<0,0001$). В групата с поддържащо лечение е видно значителното удължаване на времето до поява на рецидив за пациентите с CIS ($p=0,04$) и при пациентите с папиларни тумори без CIS ($p<0,0001$). В заключение в групата с поддържащо лечение общата преживяемост е значително по-добра ($p=0,04$).

5.2 Фармакокинетични свойства

BCG е прилаган интравезикално с едновременно перкутанно приложение. Киселинно устойчиви бактерии са наблюдавани в урината. Културално изследване и препарати, оцветени за киселинноустойчиви бактерии, целящи откриване на бактерии на други места са обикновено отрицателни дори в случаи на подозирана системна BCG реакция. Травматична катетеризация или лечение след обширна туморна резекция или перфорация на мехура могат да доведат до системна BCG реакция.

5.3 Предклинични данни за безвредност

В модел на мишки за изследване на лечението на системната BCG реакция, мишките са предварително сенсibiliзирани към BCG чрез приложение на една доза BCG интраперитонеално. Впоследствие прилагането на втората интраперитонеална доза е извършено, така че да се определи минималната летална доза на BCG при отсъствие на лечение.



Тези животни развиват реакция много бързо и заразените животни отговарят на лечение с кортикостероиди (преднизолон). Тези наблюдения показват, че в системната BCG реакция има компонента на свръхчувствителност.

Моделът на мишки показва, че включването на преднизолон към традиционното анти tubеркулозно лечение (изониазид, рифампин [рифампицин]) за лечение на системната BCG реакция осигурява значително преимущество на лечението по отношение на преживяемостта в сравнение с лечението без преднизолон.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Лиофилизат (един флакон)

Натриев глутамат 150 mg

Ресуспендираща течност (един флакон)

Натриев хлорид 25,5 mg

Динатриев хидрогенфосфат, безводен 7,5 mg

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат 1,7 mg

Полисорбат 80 0,75 mg

Вода за инжекции до 3 ml

6.2. Физико-химични несъвместимости

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

При пациенти, на които се прилагат антимикробни средства за лечение на инфекции трябва да се прецени дали това лечение може да намали ефекта на Имуцист.

6.3 Срок на годност

24 месеца от датата на началото на определянето на броя колонии-образуващи единици (КОЕ), когато се съхранява при температура от 2 °C - 8°C.



6.4 Специални условия за съхранение

Имуцист и ресуспендиращата течност трябва да се съхраняват в хладилник при температура между 2°C и 8°C. Да не се използва след изтичане срока на годност, означен върху опаковката.

В никакъв случай лиофилизираният Имуцист не трябва да се излагат на слънчева светлина, директна или индиректна. Излагането на изкуствена светлина трябва да бъде сведено до минимум.

6.5 Данни за опаковката

Леофилизат (Имуцист)

Флакон 5 ml от кафяво стъкло тип 1 със сива бутилова, силиконизирана запушалка и с алуминиева обкатка със синя flip-off пластмасова капачка.

Ресуспендираща течност (Разредител)

Флакон 5 ml от безцветно стъкло тип 1 със сива бутилова, силиконизирана запушалка и с алуминиева обкатка с бяла flip-off пластмасова капачка.

6.6 Препоръки при употреба

Да не се отстраняват гугените запушалки от флаконите.

Да се работи като с инфекциозен материал.

Да се ресуспендира и разреци непосредствено преди употреба, като се спазват правилата за асептика в зона с добра вентилация и малко движение (напр. ламинарен бокс за работа с инфекциозни материали). Лицата, които работят с продукта трябва да бъдат с ръкавици. Ако и когато с продукта се работи извън бокса за инфекциозни материали, лицата, които работят трябва да бъдат с маска и очила.

Лица с имунен дефицит не трябва да работят с Имуцист.

Имуцист трябва да бъде ресуспендиран само с приложената ресуспендираща течност, за да се осигури правилно разпределение на микроорганизмите.

Със стерилен тампон, напоен с подходящ антисептик се почиства повърхността на гугените запушалки на флакона с ресуспендираща течност и флакона Имуцист. 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 гугената 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 до белег 5 ml на спринцовката. Това създава 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 суспензия. Суспензията 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 се разрежда допълнително в 50 ml стерилен физиологичен разтвор без консервант до краен обем 53 ml за интравезикално приложение (ако е предписано 0,1 ml от тези 53 ml може да се инжектира вътрекожно).

Лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след ресуспендиране. Ако има неизбежно забавяне между ресуспендирането с приложената в опаковката течност за ресуспендиране и приложението, то трябва да бъде не повече от 2 часа. Ресуспендиран продукт, в който има флокули или частици, които не се разпадат след внимателно разклащане не трябва да се използва.

Ресуспендираният продукт не трябва да се излага на слънчева светлина, директна или индиректна. Излагането на изкуствена светлина трябва да бъде сведено до минимум.

Разливане или пръски трябва да се обработват с 5% хипохлоритен разтвор и след това с вода. Материалите от почистването трябва да се третират като инфекциозно опасни.

След употреба цялото оборудване трябва да бъде стерилизирано или третирано според указанията за инфекциозни отпадъци.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Aventis Pasteur Limited,
1755 Steeles Ave. West
Toronto, Ontario Canada
M2R 3T4



8. Регистрационен номер:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
- първо разрешаване за употреба: 21.04/1995

10. Дата на актуализация на текста
февруари 2003 г.

