

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

**BCG-medac** pulbere și solvent pentru suspensie intravezicală

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire un flacon conține cel puțin  $2 \times 10^8$  și nu mai mult de  $3 \times 10^9$  unități viabile BCG (bacil Calmette-Guérin) (nucleu de cristalizare RIVM derivat din nucleu Pasteur 1173-P2).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie intravezicală.

Pulbere

Pulbere albă; soluție limpede incoloră după reconstituirea cu solventul caracteristic

Solvent

Soluție limpede, incoloră.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul carcinomului vezical urotelial non-invaziv:

- tratamentul curativ al carcinomului *in situ*;
- tratamentul profilactic al recidivei:
  - carcinomului urotelial limitat la mucoasă:
    - Ta G1-G2 în caz de tumoră multifocală și/sau recidivantă;
    - Ta G3;
  - carcinomului urotelial în lamina propria, dar nu în musculatura vezicii urinare (T1);
  - carcinomului *in situ*.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

*Doze*

Conținutul unui flacon este suficient pentru o instilație vezicală.

*Durata tratamentului*

Carcinom *in situ*

Schema de tratament standard constă dintr-o instilație intravezicală cu BCG-medac pe săptămână, timp de șase săptămâni consecutiv. Această schemă poate fi repetată dacă nu s-a realizat remisiunea tumorii și dacă circumstanțele clinice justifică acest lucru. După un interval de pauză de 4 săptămâni, administrarea intravezicală va continua utilizând tratamentul de întreținere prezentat mai jos.

Tratament adjuvant (tratament profilactic al recidivei)

Tratamentul cu BCG trebuie inițiat la aproximativ 2-3 săptămâni după rezecția transuretrală (RTU) sau biopsia vezicală și fără cateterizare traumatică; se va repeta la intervale săptămânale timp de 6 săptămâni. Cel puțin în cazul tumorilor cu risc mare, această terapie trebuie urmată de tratamentul de întreținere.

#### Tratament de întreținere

O schemă terapeutică constă dintr-un tratament cu durată de 12 luni, administrat la intervale lunare. O altă schemă de întreținere constă dintr-o cură de inducție de șase săptămâni, urmată de 3 instilații intravezicale săptămânale în lunile 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36. În această schemă se administrează un total de 27 instilații de-a lungul unei perioade de trei ani.

Schemele de tratament specificate cu diferite tulpini BCG au fost testate în studii clinice efectuate pe un număr mare de pacienți. În prezent, nu se poate aprecia dacă una dintre aceste scheme este superioară celeilalte.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea BCG-medac la copii nu au fost încă stabilite.

#### Mod de administrare

BCG-medac trebuie administrat în aceleași condiții cu cele necesare pentru endoscopia intravezicală. Pacientul nu trebuie să bea nici un fel de lichid timp de 4 ore înainte și până la 2 ore după instilație. Vezica urinară trebuie golită înainte de instilația cu BCG. BCG-medac se introduce în vezica urinară cu ajutorul unui cateter, la presiune mică. Dacă este posibil, suspensia BCG-medac instilată trebuie să rămână în vezica urinară timp de 2 ore. Pe parcursul acestei perioade, suspensia trebuie să aibă un contact suficient cu întreaga suprafață mucoasă a vezicii urinare. De aceea, pacientul trebuie mobilizat cât mai mult posibil. Pacienților imobilizați la pat trebuie să li se modifice poziția din culcat pe spate în culcat pe burtă și invers, la fiecare 15 minute. După 2 ore, pacientul trebuie să evacueze suspensia instilată, de preferat din poziție șezândă. În cazul în care nu există contraindicații medicale specifice, se recomandă hiperhidratare timp de 48 ore după fiecare instilație.

Nu există instrucțiuni speciale pentru utilizarea la vârstnici.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți .

BCG-medac nu trebuie utilizat la pacienții imunosupresați sau la cei cu deficiențe imunitare congenitale sau dobândite datorate unei afecțiuni concomitente (de exemplu serologie HIV pozitivă, leucemie, limfom), terapiei anticanceroase (de exemplu citostatice, radioterapie) sau terapiei imunosupresoare (de exemplu corticosteroizi).

BCG-medac nu trebuie administrat persoanelor cu tuberculoză activă. Înainte de inițierea tratamentului cu BCG-medac tuberculoza activă trebuie exclusă la persoanele pozitive la testul cutanat la tuberculină (de exemplu PPD-Mantoux).

Antecedente de radioterapie a vezicii urinare.

Tratamentul cu BCG-medac este contraindicat la femeile care alăptează (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**BCG-medac nu poate fi utilizat pentru administrare subcutanată, intradermică, intramusculară sau intravenoasă și nici pentru vaccinare.**

*Rezecție transuretrală (RTU), biopsie a vezicii urinare, cateterizare traumatică*

BCG-medac nu trebuie instilat înainte de 15-21 zile după o RTU, o biopsie vezicală sau o cateterizare traumatică.

*Tratamentul simptomelor, semnelor sau sindromului*  
Vezi pct. 4.8.

*Numărul de instalații BCG*

Reacțiile adverse ale tratamentului cu BCG sunt frecvente dar, în general, sunt ușoare și tranzitorii. De obicei, reacțiile adverse cresc o dată cu numărul de instalații cu BCG.

*Infecție/reacție sistemică la BCG*

Reacțiile sistemice la BCG au fost raportate rareori și au constat în febră > 39,5°C timp de cel puțin 12 ore, febră > 38,5°C timp de cel puțin 48 ore, pneumonie miliară, hepatită granulomatoasă, modificări ale testelor funcționale hepatice, disfuncții organice (altele decât ale tractului genito-urinar) cu inflamație granulomatoasă la biopsie.

Posibilitatea de infecții sistemice severe cu BCG trebuie luată în considerare înainte de inițierea tratamentului.

Instalația traumatică poate provoca evenimente de septicemie cu BCG cu șoc septic posibil și potențial letal. Infecțiile tractului urinar trebuie excluse înainte de fiecare instalație vezicală cu BCG (inflamația membranei mucoase a vezicii urinare poate crește riscul de diseminare hematologică a BCG). Dacă este diagnosticată o infecție a tractului urinar în timpul tratamentului cu BCG, acesta trebuie întrerupt până când analiza urinară este normală și terapia cu antibiotice este completă.

Au fost raportate infecții ale implantelor și grefelor, de exemplu la pacienții cu anevrism sau proteză.

*Febră sau hematurie masivă*

Tratamentul trebuie amânat până la remisia febrei sau a hematuriei masive.

*Capacitate vezicală mică*

Riscul de contracție a vezicii urinare poate crește la pacienții cu capacitate vezicală mică.

*HLA-B27*

Pacienții cu HLA-B27 pozitiv pot avea risc crescut de apariție a artritei reacționale sau a sindromului Reiter.

*Precauții la manipulare*

BCG-medac nu trebuie manipulat în aceeași încăpere și de același personal care prepară medicamente citotoxice pentru administrare intravenoasă. BCG-medac nu trebuie manipulat de către o persoană care prezintă imunodeficiențe cunoscute.

*Pacienții cu imunodeficiență*

Pacienții cu imunodeficiență cunoscută trebuie să evite contactul cu pacienții care urmează tratament cu BCG.

*Teste cutanate cu tuberculină*

Tratamentul intravezical cu BCG-medac poate induce sensibilitate la tuberculină și poate îngreuna interpretarea ulterioară a testelor cutanate cu tuberculină pentru diagnosticul infecțiilor microbacteriene. De aceea, reactivitatea la tuberculină poate fi efectuată înainte de administrarea BCG-medac.

*Sarcină*

BCG-medac nu se recomandă în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

*Transmitere sexuală*

Până în prezent, nu a fost raportată transmiterea pe cale sexuală a BCG-medac, dar se recomandă folosirea prezervativului în timpul raportului sexual timp de o săptămână de la tratamentul cu BCG.

*Pierderile prin curgere a BCG-medac*

Pierderile prin curgere a BCG-medac trebuie tratate cu un dezinfectant, cum este un hipoclorit puternic. Curgerea substanței pe piele trebuie tratată cu hipoclorit diluat.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Bacteriile BCG sunt sensibile la medicamentele tuberculostatice (de exemplu etambutol, streptomycină, acid p-aminosalicilic (PAS), izoniazidă (INH) și rifampicină), antibiotice, antiseptice și lubrifianți. A fost descrisă rezistență față de pirazinamidă și cicloserină.

În timpul tratamentului cu instilații intravezicale cu BCG, trebuie evitată administrarea concomitentă a tuberculostaticelor și antibioticelor, cum sunt fluorochinolone, doxiciclină sau gentamicină, datorită sensibilității BCG la aceste medicamente.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

*Sarcina* (vezi pct. 4.4)

Nu sunt disponibile date concludente privind utilizarea BCG-medac la femeile gravide. Nu au fost efectuate studii asupra funcției de reproducere la animale. Nu este recomandată administrarea BCG-medac în timpul sarcinii.

*Alăptarea*

Nu sunt disponibile date concludente privind excreția acestei bacterii în laptele matern. Acest tratament este contraindicat femeilor care alăptează (vezi pct. 4.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Simptomele locale sau sistemice din timpul tratamentului cu BCG-medac pot influența negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența	Reacție adversă
Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )	<u>Tulburări gastro-intestinale</u> : greață <u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u> : cistită și reacții inflamatorii (granuloame) ale vezicii urinare, polakiurie cu disconfort și durere <u>Tulburări ale aparatului genital</u> : prostatită granulomatoasă asimptomatică <u>Tulburări generale</u> : febră $< 38,5^{\circ}\text{C}$ , simptome asemănătoare gripei (stare de rău general, febră, frisoane), disconfort general
Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	<u>Tulburări generale</u> : febră $< 38,5^{\circ}\text{C}$
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	<u>Tulburări hematologice și limfatice</u> : citopenie, anemie <u>Tulburări ale sistemului imunitar</u> : sindrom Reiter (conjunctivită, oligoartrită asimetrică și cistită) <u>Tulburări respiratorii</u> : pneumonie miliară, granulom pulmonar <u>Tulburări hepatobiliare</u> : hepatită <u>Afecțiuni cutanate</u> : erupții cutanate, abces cutanat <u>Tulburări musculo-scheletice</u> : artrită, artralgie <u>Tulburări ale căilor urinare</u> : infecții ale tractului urinar, hematurie macroscopică, refracție vezicală, obstrucție vezicală <u>Tulburări ale aparatului genital</u> : orhită, epididimită <u>Tulburări generale</u> : hipotensiune arterială

Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	<u>Infecții</u> : septicemie cu BCG <u>Tulburări vasculare</u> : infecții vasculare (de exemplu anevrism infectat) <u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u> : abces renal <u>Tulburări ale aparatului genital</u> : prostatită granulomatoasă simptomatică
Foarte rare ( $< 1/10000$ ), incluzând raportările izolate	<u>Infecții</u> : infecție cu BCG a implanturilor și țesuturilor învecinate (de exemplu infecția grefei aortice, defibrilatorului cardiac, atroplastiei șoldului sau genunchiului) <u>Tulburări limfactice</u> : limfadenită cervicală, infecție nodulară limfatică regională <u>Tulburări ale sistemului imunitar</u> : reacții de hipersensibilitate (de exemplu edem al pleoapelor, tuse) <u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u> : osteomielită, infecții ale măduvei osoase, abces al mușchiului psoas <u>Tulburări oculare</u> : corioretinită, conjunctivită, uveită <u>Tulburări vasculare</u> : fistulă vasculară <u>Tulburări gastro-intestinale</u> : vărsături, fistule intestinale, peritonită <u>Tulburări ale aparatului genital</u> : orhită sau epididimită rezistentă la tratamentul tuberculostatic, infecție a penisului

Reacțiile adverse ale tratamentului cu BCG sunt frecvente dar, în general, sunt ușoare și tranzitorii. De obicei, reacțiile adverse cresc o dată cu numărul de instilații cu BCG.

#### *Reacții adverse locale*

Disconfortul, disuria și polakiuria apar la până la 90% dintre pacienți. Cistita și reacțiile inflamatorii (granulomatoase) pot reprezenta o parte esențială a activității antitumorale. Pentru tratamentul simptomelor vezi tabelul de mai jos.

Alte reacții adverse locale observate mai puțin frecvent: hematurie macroscopică, infecții ale tractului urinar, retracție vezicală, obstrucție urinară, orhită și epididimită. Rareori, a fost observat abcesul renal.

#### *Reacții adverse sistemice*

Reacțiile adverse sistemice se definesc prin: febră  $> 39,5^{\circ}\text{C}$  timp de cel puțin 12 ore, febră  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  timp de cel puțin 48 ore, pneumonie miliară provocată de BCG, hepatită granulomatoasă, valori anormale ale testelor funcționale hepatice, disfuncții organice (altele decât ale tractului genito-urinar) cu inflamație granulomatoasă la biopsie, sindrom Reiter.

Pot să apară febră ușoară, simptome asemănătoare cu ale gripei și stare de disconfort general. De obicei, aceste simptome dispar în 24-48 ore și trebuie aplicat un tratament simptomatic standard. Aceste reacții reprezintă semne ale unei reacții imunitare incipiente. Toți pacienții tratați cu acest produs trebuie monitorizați cu atenție și sfătuiți să raporteze orice caz de febră sau alte evenimente cu altă localizare decât tractul urinar.

Septicemia cu BCG a fost raportată și reprezintă o situație care pune viața în pericol.

Pentru recomandările de tratament vezi tabelul de mai jos.

În cazuri mai puțin frecvente pot să apară artrite/arthralgii și erupții cutanate. În majoritatea cazurilor de artrită, arthralgii și erupții cutanate, acestea pot fi atribuite reacțiilor de hipersensibilitate ale pacientului la BCG. În unele cazuri poate fi necesară întreruperea administrării BCG-medac.

<b>Tratamentul simptomelor, semnelor și sindroamelor</b>	
<b>Simptome, semne sau sindroame</b>	<b>Tratament</b>
1) Simptome de iritație vezicală care durează $< 48$ ore	Tratament simptomatic

2) Simptome de iritație vezicală care durează $\geq 48$ ore	Se întrerupe tratamentul cu BCG-medac și se începe tratament cu chinolone. Dacă după 10 zile nu se constată o rezolvare completă, se administrează izoniazidă (INH) <sup>*)</sup> timp de 3 luni. În cazul tratamentului tuberculostatic, tratamentul cu BCG-medac trebuie întrerupt definitiv.
3) Infecție bacteriană concomitentă a tractului urinar	Se amână tratamentul cu BCG-medac până când analiza urinei se normalizează și tratamentul cu antibiotice este complet.
4) Alte reacții adverse ale aparatului uro-genital: prostatită granulomatoasă simptomatică, epididimită și orhită, obstrucție uretrală și abces renal	Se întrerupe tratamentul cu BCG-medac. Se administrează izoniazidă (INH) <sup>*)</sup> și rifampicină <sup>*)</sup> timp de 3-6 luni, în funcție de severitate. În caz de tratament tuberculostatic, tratamentul cu BCG-medac trebuie întrerupt definitiv.
5) Febră mai mică de 38,5°C care durează mai puțin de 48 ore	Tratament simptomatic cu paracetamol.
6) Erupții cutanate, artralgiile sau artrite sau sindrom Reiter	Se întrerupe tratamentul cu BCG-medac. Se administrează antihistaminice sau antiinflamatoare nesteroidiene. Dacă pacientul nu răspunde, se administrează izoniazidă <sup>*)</sup> timp de 3 luni. În caz de tratament tuberculostatic, tratamentul cu BCG-medac trebuie întrerupt definitiv.
7) Reacție sistemică la BCG <sup>**)</sup> fără semne de șoc septic  <sup>**) a se vedea definiția reacției sistemice la BCG</sup>	Se întrerupe definitiv tratamentul cu BCG-medac. Se planifică o consultație la un specialist în boli infecțioase. Se administrează un tratament tuberculostatic trivalent <sup>*)</sup> timp de 6 luni.
8) Reacție sistemică la BCG cu semne de șoc septic	Se întrerupe definitiv tratamentul cu BCG-medac. Se administrează imediat un tratament tuberculostatic trivalent <sup>*)</sup> combinat cu corticoterapie în doze mari pe termen scurt.  Sunt necesare informații din partea unui specialist în boli infecțioase.

<sup>\*)</sup>**Precauții:** bacteriile BCG sunt sensibile la toate tuberculostaticile folosite în mod curent, cu excepția pirazinamidei. Dacă este necesar un tratament tuberculostatic trivalent, combinația recomandată de obicei este izoniazidă (INH), rifampicină și etambutol.

#### 4.9 Supradozaj

Apariția unui supradozaj este puțin probabilă, deoarece un flacon de BCG-medac corespunde unei doze.

Nu sunt disponibile date care să indice că supradozajul poate determina alte simptome decât cele descrise ca reacții adverse.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte imunostimulatoare, codul ATC: L03AX03.

BCG-medac este o suspensie a bacilului viu *Calmette-Guérin* derivat din *Mycobacterium bovis*, tulpina RIVM.

BCG-medac stimulează sistemul imunitar și are o activitate antitumorală.

Datele studiilor efectuate sugerează că BCG acționează ca imunostimulant nespecific, nu printr-un singur mecanism, ci printr-o varietate de acțiuni care implică celulele sistemului imunitar. BCG are un efect stimulator asupra splinei, îmbunătățește funcționarea macrofagelor din splină și activează celulele *natural-killer*. Instilarea de BCG stimulează creșterea numărului granulocitelor, monocitelor/macrofagelor și limfocitelor T, indicând o activare locală a sistemului imunitar. De asemenea, crește și numărul citokinelor IL<sub>1</sub>, IL<sub>2</sub>, IL<sub>6</sub> și TNF<sub>α</sub>.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Majoritatea bacililor sunt excretați prin urină în primele ore de la instilare. Până în prezent, nu se cunoaște dacă microbacteria poate traversa peretele urotelial intact.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Tulpina RIVM a BCG a fost testată la mai multe specii de animale în ceea ce privește toxicitatea, proprietățile imunostimulatoare și activitatea antitumorală. Dozele mari de BCG au produs o întârziere a creșterii în greutate la șoarece și, de asemenea, s-au observat tulburări hepatice. Injectarea intravenoasă la iepure a părut a fi pirogenă. Instilările repetate la cobai au indus reacții inflamatorii în peretele vezical. Ca reacții adverse neașteptate, la dozele mari au apărut leziuni granulomatoase în ficat și plămâni. Aplicarea intravezicală la câine a evidențiat apariția unor leziuni mecanice minime ale uroteliului, dar nu a fost observat nici un semn de inflamație activă în stroma suburotelială. Nu au fost efectuate studii de mutagenitate, carcinogenitate și asupra funcției de reproducere.

# 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienților

### *Pulbere*

Poligelină

Glucoză

Polisorbat 80

### *Solvent*

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

## 6.2 Incompatibilități

BCG-medac este incompatibil cu soluțiile hipotone și hipertone.

## 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire, produsul trebuie utilizat imediat.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

Pulbere: flacon din sticlă incoloră tip I (volum 25 ml), cu un dop din cauciuc și capse de aluminiu  
Solvent: pungă (PVC); tuburi (PVC), conector flacon (policarbonat), adaptor cateter (policarbonat) conic sau cu adaptor Luer-Lock, cu sau fără cateter, ambalaj protector suplimentar. Ambalaje cu 1, 3 sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

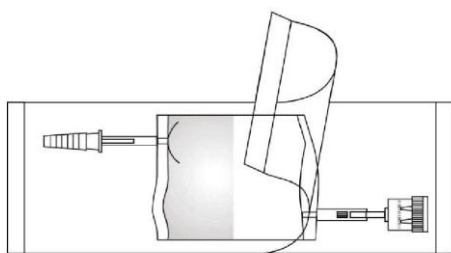
## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

### *Instrucțiuni de utilizare/manipulare*

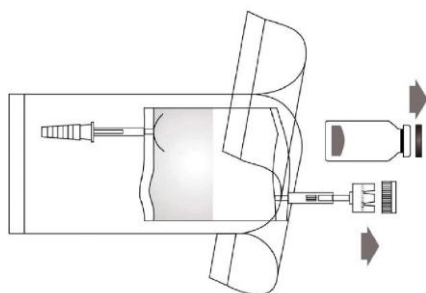
Înainte de utilizare, suspensia trebuie reconstituită în condiții aseptice cu soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% (vezi mai jos). Înainte de utilizare, suspensia se amestecă prin rotire ușoară. Se recomandă folosirea mănușilor.

Particulele macroscopice vizibile nu afectează eficacitatea și siguranța produsului.

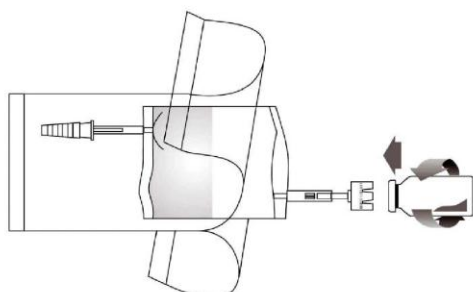
1. Se desface ambalajul de protecție, dar nu se îndepărtează complet! Acesta va proteja vârful sistemului de instilare împotriva contaminării, până în ultimul minut.



2. Se scot capacele flaconului și sistemului de instilare. Se folosește o pungă pentru deșeuri.

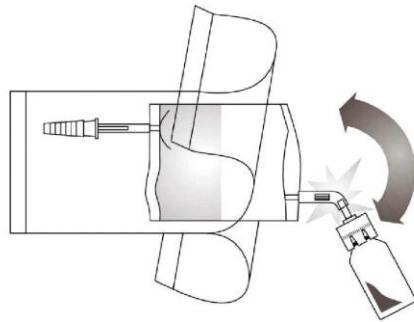


3. Se apasă ferm flaconul BCG-medac pe adaptorul sistemului de instilare.

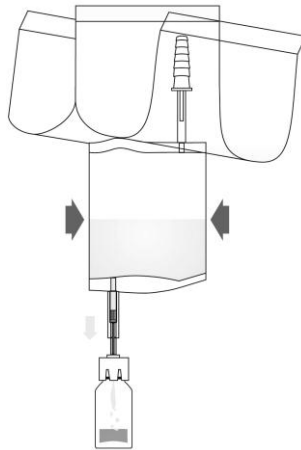




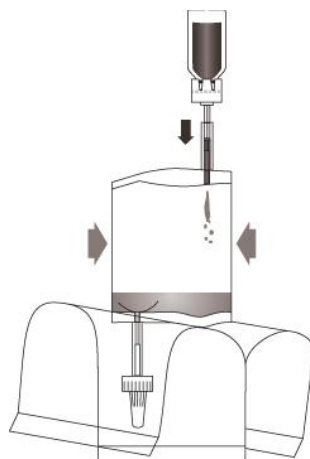
4. Se desface mecanismul din tubul adaptorului – astfel va fi stabilită legătura.



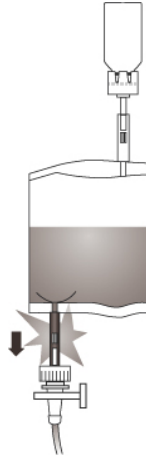
5. Se pompează lichidul în flacon.



6. Se răstoarnă sistemul combinat; se pompează aer cu flaconul deasupra. Se introduce BCG reconstituit în sistemul de instilare. Nu se scoate flaconul.



7. Se ține sistemul de instilare vertical. Acum se scoate complet ambalajul protector. Se conectează adaptorul cateterului la cateter. Acum se desface mecanismul de închidere din tub și se instilează produsul. Se eliberează cateterul eliminând complet aerul. Se strânge sistemul de instilare și se aruncă în sacul pentru deșeuri împreună cu cateterul.



Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstraße 3  
D-20354 Hamburg  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

3457/2011/01-02-03-04-05-06-07-08

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Mai 2011

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2011