

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

BCG-medac, polvere e solvente per sospensione endovesicale

(Bacillo di Calmette-Guérin)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è BCG-medac e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare BCG-medac
3. Come usare BCG-medac
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BCG-medac
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è BCG-medac e a cosa serve

Il nome completo di questo medicinale è BCG-medac, polvere e solvente per sospensione endovesicale. Sarà denominato BCG-medac nel resto di questo foglio illustrativo.

BCG contiene batteri *Mycobacterium bovis* indeboliti (attenuati) a basso potenziale infettivo.

BCG-medac stimola il sistema immunitario ed è usato per il trattamento di diversi tipi di cancro della vescica urinaria. È efficace se il cancro è limitato alle cellule che rivestono l'interno della vescica (urotelio) e non ha invaso i tessuti interni della vescica.

BCG-medac viene somministrato direttamente nella vescica per instillazione.

Nella forma di cancro della vescica a lesione piatta (carcinoma *in situ*), BCG-medac è usato per curare la malattia limitata al rivestimento della vescica. Esistono diversi gradi di cancro che possono interessare il rivestimento della vescica e lo strato di cellule adiacenti al rivestimento (lamina propria).

BCG-medac è usato inoltre per prevenire il ritorno del cancro (trattamento profilattico).

2. Cosa deve sapere prima di usare BCG-medac

Non usi BCG-medac,

- se è allergico al BCG o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se l'attività del suo sistema immunitario è ridotta o se soffre di immunodeficienze dovute a malattie concomitanti (ad es. sieropositività all'HIV, leucemia, linfoma), terapia oncologica (ad es. medicinali citostatici, radiazioni) o terapia immunosoppressiva (ad es. corticosteroidi).
- se ha subito un intervento chirurgico attraverso l'uretra (resezione transuretrale, TUR), le è stato prelevato un campione di tessuto della vescica (biopsia della vescica) o ha sofferto di una lesione causata da un catetere (cateterizzazione traumatica) nelle 2 - 3 settimane precedenti.
- se soffre di un'infezione acuta del tratto urinario.
- se soffre di perforazione della vescica.
- se soffre di tubercolosi attiva.
- se è stato sottoposto a radioterapia in precedenza.
- se sta allattando.

BCG-medac non deve essere usato per la somministrazione sotto o attraverso la pelle, nel muscolo o in vena, né per vaccinazione. Deve essere somministrato direttamente nella vescica per instillazione.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare BCG-medac

- se ha la febbre o se nota la presenza di sangue nelle urine. In tale caso, il trattamento con BCG-medac deve essere rimandato.
- se ha una ridotta capacità vescicale, in quanto potrebbe diminuire ancora di più dopo il trattamento.
- se è positivo all'HLA-B27 (antigene leucocitario umano B27), in quanto potrebbe esserci un maggiore rischio di comparsa di un'infezione delle articolazioni (artrite reattiva).
- se ha un'artrite con infiammazione della pelle, degli occhi e del tratto urinario (sindrome di Reiter).
- se ha una dilatazione localizzata di un vaso sanguigno (aneurisma) o una protesi. Potrebbe verificarsi un'infezione degli impianti o innesti.

Infezione/reazione sistemica al BCG

Se l'instillazione del BCG non viene eseguita correttamente o se il BCG viene somministrato in un muscolo o in una vena ciò può provocare un'infezione generale grave da BCG, che può comportare shock e anche il decesso.

Infezione del tratto urinario

Il medico deve accertare che lei non abbia un'infezione del tratto urinario prima di ogni trattamento vescicale con il BCG. Se durante la terapia con il BCG viene diagnosticata un'infezione del tratto urinario, il trattamento deve essere interrotto fino alla normalizzazione delle analisi delle urine e al completamento della terapia con antibiotici.

Persistenza del BCG

In singoli casi, i batteri BCG possono rimanere nel tratto urinario per più di 16 mesi.

Pazienti con immunodeficienza

I batteri BCG possono essere dannosi per i pazienti con un sistema immunitario debole. Quando segue il trattamento con BCG-medac deve rispettare le norme di igiene generali indicate di seguito, in particolare in caso di contatto con altri pazienti. Non sono ancora stati segnalati casi di trasmissione da un essere umano a un altro.

Trasmissione per via sessuale

La trasmissione del BCG per via sessuale non è stata finora segnalata, ma si raccomanda di usare un profilattico durante i rapporti sessuali, per una settimana dopo la terapia con il BCG.

Igiene generale

Si raccomanda di lavarsi le mani e la zona genitale dopo avere urinato. Ciò vale in particolare per le prime minzioni dopo il trattamento con il BCG. In caso di contaminazione di lesioni cutanee, deve utilizzare un disinfettante idoneo (consulti il medico o il farmacista).

Altri medicinali e BCG-medac

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Ciò è particolarmente importante con i medicinali seguenti, perché i batteri BCG sono sensibili a:

- agenti antitubercolari (ad es. etambutolo, streptomina, acido p-aminosalicilico (PAS), isoniazide (INH) e rifampicina);
- antibiotici (fluorochinoloni, doxiciclina o gentamicina);
- antisettici;
- lubrificanti.

I batteri BCG sono resistenti a pirazinamide e cicloserina.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Non deve usare BCG-medac se è in gravidanza o pensa di poter essere in gravidanza.

Allattamento

Non usi BCG-medac se sta allattando.

Fertilità

È stato osservato che BCG influenza negativamente la produzione di sperma e può causare una riduzione della concentrazione o l'assenza di sperma nel liquido seminale. Questo effetto è stato reversibile negli animali. Prima di iniziare la terapia, gli uomini dovrebbero tuttavia informarsi sulla possibilità di conservare lo sperma.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale potrebbe alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non guidi veicoli e non usi macchinari fino a quando non avrà accertato quale effetto BCG-medac ha su di lei.

Se ha dubbi si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

3. Come usare BCG-medac

Dosaggio

BCG-medac è preparato e somministrato esclusivamente da personale sanitario qualificato. Per un trattamento vescicale è necessario il contenuto di un flaconcino.

Somministrazione

BCG-medac viene introdotto in vescica a bassa pressione mediante un catetere.

Il medicinale deve rimanere nella vescica per un periodo di 2 ore, se possibile. Affinché ciò sia possibile, non deve bere per 4 ore prima del trattamento e per 2 ore dopo il trattamento e vuotare la vescica immediatamente prima del trattamento con il BCG.

Mentre la sospensione rimane nella vescica deve entrare sufficientemente a contatto con tutta la superficie mucosa, il movimento favorisce il trattamento. Dopo 2 ore dovrà vuotare la vescica, preferibilmente in posizione seduta per evitare fuoriuscite.

A meno che non si sia sottoposti a un regime che prevede un'assunzione limitata di liquidi, si consiglia di bere abbondantemente per 48 ore dopo ogni trattamento.

Uso nei bambini

BCG-medac non deve essere usato nei bambini, perché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite.

Uso negli anziani

Non sono previste istruzioni particolari per l'uso negli anziani.

Durata del trattamento

Come schema di trattamento standard (terapia di induzione), riceverà un trattamento endovescicale con BCG-medac alla settimana, per 6 settimane consecutive. Dopo un periodo di 4 settimane senza trattamento potrà ricevere una somministrazione endovescicale supplementare, denominata terapia di mantenimento, per almeno un anno, come descritto di seguito.

Terapia di induzione (trattamento per prevenire la recidiva del cancro)

- La terapia con il BCG deve iniziare circa 2 - 3 settimane dopo l'intervento chirurgico attraverso l'uretra (resezione transuretrale, TUR) o il prelievo di un campione di tessuto della vescica (biopsia della vescica) e senza lesioni da catetere (cateterizzazione traumatica). Sarà ripetuta a intervalli settimanali per 6 settimane.
- Dovrà sottoporsi successivamente a una terapia di mantenimento.

Terapia di mantenimento

- Uno schema consiste in 12 mesi di terapia, con trattamenti a intervalli mensili.
- Un altro schema di mantenimento consiste in 3 trattamenti a intervalli settimanali, per un minimo di 1 anno e un massimo di 3 anni, al mese 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36. In questo schema riceverà in totale da 15 a 27 trattamenti, nell'arco di tre anni.

Gli schemi di trattamento specificati con diversi ceppi di BCG sono stati testati in studi clinici, eseguiti su un numero elevato di pazienti. Al momento attuale non è possibile affermare la superiorità di uno di questi schemi rispetto all'altro.

Sebbene la terapia di mantenimento riduca la possibilità che il cancro ritorni e possa ridurre la sua progressione, in alcuni pazienti gli effetti indesiderati e il disagio associato al trattamento possono superare i benefici. È quindi importante che il medico discuta con lei gli svantaggi del trattamento e le sue preferenze prima di iniziare o proseguire la terapia di mantenimento.

Se usa più BCG-medac di quanto deve

È improbabile che si verifichi un sovradosaggio, dato che un flaconcino di BCG-medac corrisponde a una dose. Non ci sono dati che indichino la possibilità che un sovradosaggio provochi sintomi diversi dagli effetti indesiderati descritti (vedere paragrafo 4).

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati del trattamento con il BCG sono frequenti, ma in genere lievi e temporanei. Le reazioni avverse di solito aumentano con l'aumento del numero di trattamenti con il BCG.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Nausea
- Infiammazione della vescica (cistite), reazioni infiammatorie (granulomi) della vescica. Questi effetti indesiderati possono essere una parte essenziale dell'attività antitumorale.
- Urinazione frequente, con fastidio e dolore. Questo può interessare fino al 90 % dei pazienti.
- Reazioni infiammatorie della prostata (prostatite granulomatosa asintomatica)
- Reazioni sistemiche temporanee al BCG, come febbre inferiore a 38,5 °C, sintomi simil-influenzali (malessere, febbre, brividi) e fastidio generalizzato (vedere sotto per informazioni più dettagliate)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Febbre superiore a 38,5 °C

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Grave reazione/infezione sistemica al BCG, sepsi da BCG (vedere sotto per informazioni più dettagliate)
- Carenza di cellule nel sangue (citopenia)
- Anemia (riduzione dell'emoglobina nel sangue)
- Sindrome di Reiter (artrite con infiammazione della pelle, degli occhi e del tratto urinario)
- Infiammazione dei polmoni (polmonite miliare)
- Reazioni infiammatorie dei polmoni (granuloma polmonare)
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Ascesso cutaneo
- Eruzione cutanea, infiammazione delle articolazioni (artrite), dolore alle articolazioni (artralgia). Nella maggior parte dei casi, questi effetti indesiderati sono segni di una reazione

allergica (ipersensibilità) al BCG. In alcuni casi può essere necessario interrompere il trattamento.

- Infezione del tratto urinario, presenza di sangue nelle urine (ematuria macroscopica)
- Vescica più piccola del normale (retrazione vescicale), flusso urinario ridotto rispetto alla norma (ostruzione urinaria), contrattura vescicale
- Infiammazione dei testicoli (orchite)
- Infiammazione dell'epididimo (epididimite)
- Reazione infiammatoria della prostata (prostatite granulomatosa sintomatica)
- Pressione bassa (ipotensione)

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- Infezione vascolare (es. dilatazione localizzata infetta di un vaso sanguigno)
- Ascesso renale

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000)

- Infezione da BCG degli impianti e del tessuto circostante (es. infezione dell'innesto aortico, defibrillatore cardiaco, protesi dell'anca o del ginocchio)
- Infiammazione dei linfonodi del collo (linfadenite cervicale), infezione regionale dei linfonodi
- Reazione allergica (di ipersensibilità) (ad es. edema delle palpebre, tosse)
- Infiammazione dell'occhio interno (corioretinite)
- Congiuntivite, uveite (infiammazione dell'uvea dell'occhio)
- Fistola vascolare
- Vomito, fistola intestinale, infiammazione del peritoneo (peritonite)
- Infezione delle ossa e del midollo osseo causata da batteri (osteomielite)
- Infezione del midollo osseo
- Ascesso dello psoas (ascesso del muscolo del fianco)
- Infiammazione dei testicoli (orchite) o dell'epididimo (epididimite) resistente alla terapia antitubercolare
- Infezione del glande

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Disturbi genitali (ad es. dolore vaginale)
- Rapporti sessuali dolorosi (dispareunia)
- Reazione immunologica grave con febbre, ingrossamento del fegato, della milza e dei linfonodi, ittero ed eruzione cutanea (sindrome emofagocitica)
- Insufficienza renale, infiammazione del tessuto renale, delle cavità renali o della pelvi [pielonefrite, nefrite (nefrite tubulo-interstiziale, nefrite interstiziale e glomerulonefrite incluse)]
- Assenza o riduzione del livello di sperma nel liquido seminale (azoospermia, oligospermia)

Reazioni sistemiche temporanee al BCG

Possono verificarsi febbre, sintomi simil-influenzali e malessere generale. Questi sintomi di solito si attenuano entro 24-48 ore e devono essere gestiti con il trattamento sintomatico standard. Queste reazioni sono segni dell'inizio di una reazione immunitaria. Tutti i pazienti trattati con il medicinale devono essere tenuti sotto stretta osservazione e invitati a riferire tutti gli episodi di febbre e altri eventi che non interessano il tratto urinario.

Reazione/infezione sistemica al BCG

Le reazioni avverse/infezioni sistemiche sono definite come: febbre superiore a 39,5 °C per almeno 12 ore, febbre superiore a 38,5 °C per almeno 48 ore, infiammazione del polmone (polmonite miliare) dovuta al BCG, reazione infiammatoria del fegato (epatite granulomatosa), anomalie dei test di funzionalità epatica, disfunzione di organi (diversi dal tratto genitourinario), con infiammazione granulomatosa alla biopsia, sindrome di Reiter (congiuntivite, oligoartrite asimmetrica [infiammazione di non più di 4 articolazioni] e cistite [infiammazione della vescica]). Una reazione/infezione sistemica al BCG grave può portare a sepsi da BCG. La sepsi da BCG è una condizione potenzialmente letale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare BCG-medac

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).
Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad.

Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere usato immediatamente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BCG-medac

Il principio attivo sono batteri BCG (bacillo di Calmette-Guérin) vivi (ceppo RIVM derivato da ceppo 1173-P2).

Dopo la ricostituzione, un flaconcino contiene:
BCG ceppo RIVM derivato da ceppo 1173-P2 da 2 x 10⁸ a 3 x 10⁹ unità vive

Gli altri componenti della polvere sono: poligelina, glucosio anidro e polisorbato 80.
Gli altri componenti del solvente sono: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di BCG-medac e contenuto della confezione

BCG-medac è costituito da una polvere bianca e da una soluzione limpida, incolore, usata come solvente. Esistono confezioni da 1, 3, 5 o 6 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

medac
Gesellschaft für
klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Trattamento dei sintomi, segni, sindrome

Sintomi, segni o sindrome	Trattamento
1) Sintomi di irritazione vescicale di durata inferiore alle 48 ore	Trattamento sintomatico
2) Sintomi di irritazione vescicale di	Interrompere la terapia con BCG-medac ed iniziare un

Sintomi, segni o sindrome	Trattamento
durata superiore o uguale a 48 ore	trattamento con chinolonici. Se dopo 10 giorni non si è ancora osservata una completa risoluzione del problema, procedere alla somministrazione di isoniazide (INH)* per 3 mesi. In caso di trattamento antitubercolare, la terapia con BCG-medac deve essere assolutamente interrotta.
3) Infezione batterica del tratto urinario concomitante	Procrastinare la terapia con BCG-medac fino a che le analisi urinarie non si siano normalizzate e non sia terminato il trattamento antibiotico
4) Altri effetti indesiderati genitourinari: granulomatosi prostatica sintomatica, epididimiti e orchiti, ostruzione dell'uretra e ascesso renale	Interrompere la terapia con BCG-medac. Somministrare isoniazide * e rifampicina*, da 3 a 6 mesi secondo la gravità. In caso di trattamento antitubercolare, la terapia con BCG-medac deve essere assolutamente interrotta.
5) Febbre inferiore a 38,5 °C della durata inferiore a 48 ore	Trattamento sintomatico con paracetamolo.
6) Eruzione cutanea, artralgia o artrite o sindrome di Reiter	Interrompere la terapia con BCG-medac. Somministrare antistaminici o farmaci anti-infiammatori non steroidei. Se non si ottengono esiti, somministrare isoniazide* per 3 mesi. In caso di trattamento antitubercolare , la terapia con BCG-medac deve essere assolutamente interrotta.
7) Reazione/infezione**sistemica al BCG senza segni di shock settico ** vedere definizione di reazione sistemica al BCG	Interrompere assolutamente il trattamento con BCG-medac. Considerare la possibilità di consultare uno specialista di malattie infettive Somministrare una terapia* anti-tubercolare a base di tre farmaci combinati per la durata di 6 mesi.
8) Reazione/infezione sistemica al BCG con segni di shock settico	Interrompere assolutamente il trattamento con BCG-medac. Somministrare immediatamente una terapia* anti-tubercolare a base di tre farmaci combinati, insieme a terapia cortisonica ad elevate dosi e ad azione rapida. Consultare uno specialista di malattie infettive.

* **Attenzione:** I batteri BCG sono sensibili a tutti i medicinali anti-tubercolari comunemente usati ad eccezione del pirazinamide. Nel caso si renda necessaria una terapia anti-tubercolina a base di tre farmaci combinati, normalmente si raccomanda la combinazione di: isoniazide (INH), rifampicina e etambutolo.

Istruzioni d'uso/manipolazione

BCG-medac deve essere somministrato alle stesse condizioni richieste per un'endoscopia endovesicale.

Precauzioni d'uso

BCG-medac non deve essere manipolato né nello stesso locale né dalle stesse persone predisposte alla preparazione di medicinali citotossici per somministrazione endovenosa. BCG- medac non deve essere manipolato da persone che presentano immunodeficienze note.

Contaminazione di BCG-medac

Un'eventuale fuoriuscita di sospensione di BCG-medac deve essere trattata con un disinfettante con dimostrata attività contro i micobatteri. Il contatto con la pelle deve essere trattato con un disinfettante idoneo.

Test cutaneo per la tubercolina

Il trattamento endovesicale con BCG-medac potrebbe indurre sensibilità alla tubercolina e conseguentemente alterare l'interpretazione del test cutaneo alla tubercolina per la diagnosi di infezione da micobatteri. Pertanto il test di reattività alla tubercolina dovrebbe essere eseguito prima della somministrazione del BCG-medac.

Preparazione

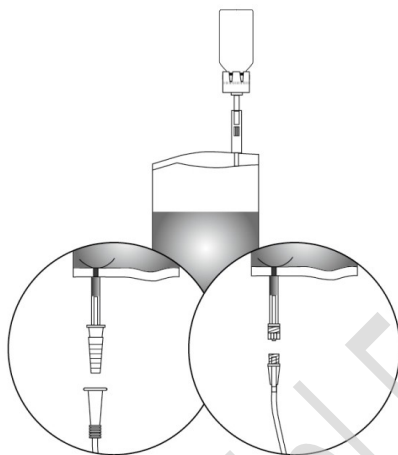
L'inserimento del catetere deve essere effettuato con cautela per evitare lesioni all'epitelio, che potrebbero portare allo sviluppo di un'infezione sistemica da BCG. Per ridurre il rischio di cateterizzazione traumatica si deve prendere in considerazione l'uso di un lubrificante. Nelle donne potrebbe essere necessaria una quantità minore di lubrificante rispetto agli uomini. Non è stato osservato che un possibile effetto antisettico del lubrificante possa influenzare l'efficacia del prodotto. Un drenaggio vescicale dopo la cateterizzazione riduce la quantità residua di lubrificante prima dell'uso di BCG.

Prima dell'uso il prodotto deve essere ricostituito in condizioni asettiche con soluzione sterile di cloruro di Na 0.9 % (vedere sotto). Mischiare di nuovo la sospensione prima dell'uso ruotando il contenitore con cautela. Evitare il contatto cutaneo con BCG-medac. Si raccomanda l'utilizzo di guanti.

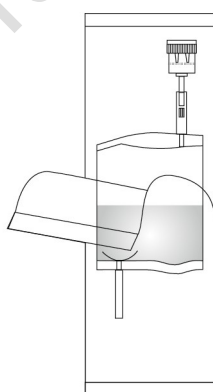
Particelle macroscopiche visibili non alterano l'efficacia e la sicurezza del prodotto.

Agenzia Italiana del Farmaco

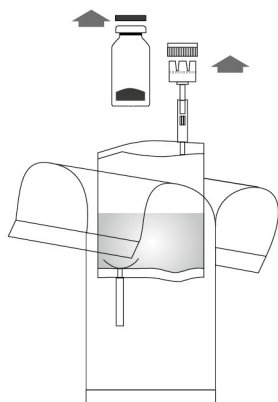
Le seguenti istruzioni per la manipolazione sono utilizzate per il sistema con adattatore conico o Luer-Lock. L'adattatore Luer-Lock può essere utilizzato solo per l'instillazione endovescicale (vedere paragrafo 4.4 del RCP).



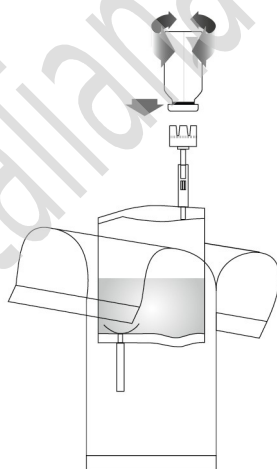
1. Aprire la sacca protettiva ma non rimuoverla completamente per evitare fino all'ultimo momento di contaminare l'estremità del meccanismo di instillazione.



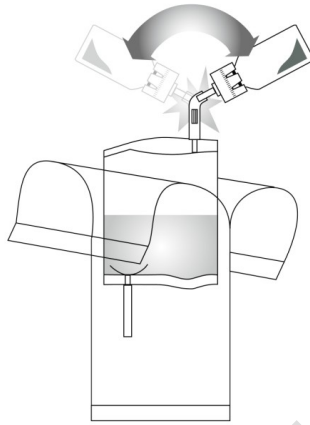
2. Rimuovere le capsule di chiusura del flaconcino e del sistema di instillazione. Predisporre la sacca per lo smaltimento.



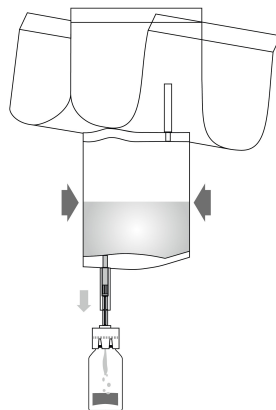
3. Poggiare e premere fermamente in posizione verticale il flaoncino di BCG-medac sull'adattatore del sistema di instillazione. Ruotare il flaoncino 3-4 volte in entrambe le direzioni.



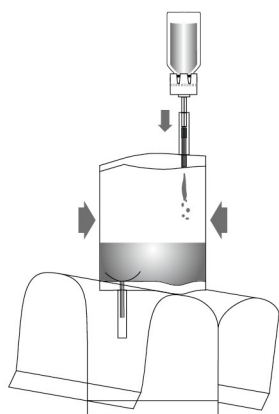
4. Aprire il meccanismo di instillazione nel tubo dell'adattatore piegandolo ripetutamente in entrambe le direzioni. In questo modo si stabilisce il collegamento. Durante questa operazione, tenere il tubo – non il flaconcino!



5. Pompate il liquido nel flaconcino. Assicurarsi che il flaconcino non sia riempito completamente!



6. Capovolgere ora il congegno; pompate aria tenendo il flaconcino in alto. Far affluire il BCG ricostituito nel meccanismo di instillazione. Non rimuovere ancora il flaconcino.



7. Mantenere in posizione verticale il meccanismo di instillazione. Rimuovere ora completamente la sacca protettiva. Collegare l'adattatore del catetere al catetere stesso. Aprire ora il meccanismo di chiusura nel tubo piegandolo in entrambe le direzioni ed instillare il farmaco. Al termine dell'instillazione, sbloccare il catetere pompando dell'aria all'interno. Comprimerne la sacca del solvente e riporla insieme al catetere nella sacca per lo smaltimento.

