

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BCG-medac, polvere e solvente per sospensione endovesicale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, un flaconcino contiene:

batteri BCG (Bacillo Calmette-Guérin) derivati da *Mycobacterium bovis*, ceppo RIVM derivato da ceppo 1173-P2.....2 x 10⁸ fino a 3 x 10⁹ unità vitali

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione endovesicale

Polvere:

Polvere bianca o quasi bianca o massa porosa con sfumature gialle e grigie

Solvente:

Soluzione incolore, limpida

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma vescicale uroteliale non invasivo:

- Trattamento curativo del carcinoma in situ
- Trattamento profilattico della recidiva di:
 - carcinoma uroteliale limitato alla mucosa:
 - Ta G1-G2 se tumore multifocale e/o recidiva
 - Ta G3
 - carcinoma uroteliale vescicale nella lamina propria ma non nella muscolare (T1)
 - carcinoma in situ

4.2 Posologia e modo di somministrazione

BCG-medac deve essere somministrato da medici esperti in questa terapia.

BCG-medac è destinato all'uso endovesicale dopo ricostituzione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione della sospensione di BCG-medac prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Posologia

Adulti e anziani

È necessario il contenuto di un flaconcino, ricostituito e diluito come indicato, per una instillazione nella vescica urinaria.

Terapia di induzione

La terapia al BCG deve iniziare 2 - 3 settimane dopo aver eseguito la resezione transuretrale (TUR) o la biopsia vescicale ma senza cateterizzazione traumatica e deve essere ripetuta ogni settimana per un

periodo di 6 settimane. Nel caso di tumori a medio e ad alto rischio, deve far seguito una terapia di mantenimento. Gli schemi terapeutici di mantenimento sono descritti di seguito.

Terapia di mantenimento

Sulla base degli studi clinici, dopo la terapia di induzione è altamente raccomandata una terapia di mantenimento. Lo schema di mantenimento raccomandato consiste invece in tre instillazioni da effettuare ogni settimana, per un minimo di 1 anno e un massimo di 3 anni, al mese 3, 6, 12, 18, 24, 30, e 36. In base a questo schema vengono somministrate fino a 27 instillazioni in un periodo di tre anni.

Sebbene la terapia di mantenimento riduca le recidive e possa ridurre la progressione della malattia, in alcuni pazienti le reazioni avverse e il disagio associato al trattamento possono superare i benefici. È quindi importante effettuare una valutazione del rapporto rischio-beneficio e delle preferenze del paziente prima di iniziare o proseguire la terapia di mantenimento. La necessità di una terapia di mantenimento ogni 6 mesi dopo il primo anno di trattamento deve essere ulteriormente valutata sulla base della classificazione del tumore e della risposta clinica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BCG-medac nei bambini non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Il paziente deve astenersi dal bere da 4 ore prima dell'instillazione e fino a 2 ore dopo.

Un catetere uretrale viene inserito nella vescica in condizioni asettiche. Si deve usare una quantità sufficiente di lubrificante per ridurre la probabilità di traumatizzare la mucosa urinaria e pertanto il rischio di gravi complicanze, e anche per ridurre il disagio associato alla procedura per il paziente. Prima dell'instillazione di BCG il paziente deve svuotare la vescica. Il drenaggio completo della vescica dopo la cateterizzazione riduce la quantità di lubrificante residuo che può aver raggiunto la vescica prima dell'instillazione di BCG-medac.

BCG-medac viene introdotto nella vescica a bassa pressione e attraverso un catetere. La sospensione di BCG-medac instillato deve rimanere nella vescica per un periodo di 2 ore, ove possibile. Durante tale periodo la sospensione deve trovarsi a contatto con l'intera superficie della mucosa vescicale e pertanto il paziente deve essere indotto a muoversi il maggiormente possibile oppure, se il paziente è allattato, deve essere aiutato a cambiare posizione, da supina a prona, ogni 15 minuti. Dopo 2 ore, il paziente deve svuotare la vescica in posizione seduta.

In assenza di specifiche controindicazioni mediche è raccomandabile l'iperidratazione del paziente nelle 48 ore successive ad ogni instillazione.

I pazienti trattati con BCG-medac devono ricevere il foglio illustrativo e la scheda di allerta del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

BCG-medac non deve essere usato nei pazienti immunosoppressi o in quelli con immunodeficienze congenite o acquisite quando queste sono dovute a malattie concomitanti (ad es. sierologia positiva per HIV, leucemia, linfoma), terapia contro il cancro (ad es. medicinali citostatici, radiazioni) o terapie immunosoppressive (ad es. corticosteroidi).

BCG-medac non deve essere somministrato in pazienti con tubercolosi attiva. Il rischio di tubercolosi attiva deve essere escluso mediante un'opportuna anamnesi e, se indicato, da test diagnostici secondo le linee guida locali.

Progressiva radioterapia della vescica.

Il trattamento con BCG-medac è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.6).

BCG-medac non deve essere instillato prima che siano trascorse 2 - 3 settimane da TUR, biopsia della vescica o cateterizzazione traumatica.

Perforazione della vescica, che può comportare un aumento del rischio di infezioni sistemiche gravi (vedere paragrafo 4.4).

Infezione acuta del tratto urinario (vedere paragrafo 4.4). La presenza di leucocituria isolata asintomatica e di batteriuria asintomatica non costituisce una controindicazione alla terapia endovesicale con BCG-medac e non richiede una profilassi antibiotica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

BCG-medac non deve essere usato per somministrazione sottocutanea, intradermica, intramuscolare od endovenosa o per vaccinazione.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Trattamento dei sintomi, segni o sindrome

Vedere paragrafo 4.8.

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. Il contatto di BCG-medac con la cute e le mucose deve essere evitato. La contaminazione può provocare reazione di ipersensibilità o infezione dell'area interessata.

Fuoriuscita di BCG-medac

In caso di fuoriuscita della sospensione di BCG-medac, è necessario il trattamento con un disinfettante che presenti attività dimostrata contro i micobatteri. In caso di contatto con la pelle, è necessario il trattamento con un disinfettante idoneo.

Igiene generale per il paziente

Si raccomanda di lavare le mani e la zona genitale dopo la minzione. Ciò vale in particolare per le prime minzioni dopo l'instillazione di BCG. In caso di contaminazione di lesioni cutanee, si raccomanda l'uso di un disinfettante idoneo.

Test per la tubercolina

Test cutanei

Il trattamento endovesicale con BCG-medac può 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 deve essere eseguito prima della somministrazione del BCG-medac.

Rilevazione del bacillo Calmette-Guérin

I medici devono essere consapevoli che risultati negativi a una coltura da biopsia e ai test effettuati non escludono la presenza di un'infezione sistemica da BCG. In diversi casi, non vi è stata alcuna rilevazione dei germi anche se il paziente ha manifestato un'infezione sistemica da BCG. I metodi disponibili (microscopia, PCR e/o colture e/o rilevazione esiti istologici compatibili con la tubercolosi) non sono affidabili.

Infezioni/reazioni sistemiche gravi da BCG

Un'instillazione traumatica può indurre eventi di setticemia da BCG con possibile shock settico e rischio per la vita. Per le opzioni terapeutiche vedere paragrafo 4.8.

Prima di ogni instillazione endovesicale di BCG è necessario escludere la presenza di infezioni del tratto urinario (l'infiammazione della membrana mucosa della vescica può aumentare il rischio di diffusione di BCG a livello ematologico). Se durante la terapia con BCG viene posta diagnosi di infezione del tratto urinario, occorre interrompere il trattamento fino alla normalizzazione degli esami delle urine e al completamento del trattamento antibiotico.

Prima di iniziare la terapia con BCG, occorre considerare la possibilità di gravi infezioni sistemiche da BCG con necessità di terapia antitubercolare, soprattutto in pazienti anziani (vedere Pazienti anziani) e pazienti con compromissione epatica.

Gravi infezioni/reazioni sistemiche da BCG sono state riferite in meno del 5% della popolazione di studio. Per i segni e sintomi della reazione sistemica transitoria vedere paragrafo 4.8.

In caso di sospetta infezione sistemica, è necessario consultare uno specialista in malattie infettive. L'infezione da BCG può essere potenzialmente fatale. Per ulteriori informazioni consultare il paragrafo 4.8.

Rispetto alle infezioni sistemiche, la sindrome di Reiter si presenta come una reazione principalmente immuno-mediata, che non è necessariamente causata da BCG diffuso ma può anche essere scatenata da BCG a localizzazione esclusiva nell'apparato urinario.

Febbre o macro-ematuria

Il trattamento deve essere procrastinato fino alla risoluzione della febbre o della macro-ematuria concomitanti.

Capacità vescicale ridotta

Il rischio di retrazione vescicale può aumentare nei pazienti con capacità vescicale ridotta.

HLA-B27

Nei pazienti con HLA- B27 positiva può maggiormente verificarsi il rischio di artrite reattiva o sindrome di Reiter.

Riacutizzazione dell'infezione latente da BCG (inclusa diagnosi tardiva)

In singoli casi è stata riferita la persistenza di batteri BCG nell'organismo per diversi anni. Quelle infezioni latenti da BCG possono riacutizzarsi a distanza di anni dall'infezione iniziale, originando in particolare da polmonite granulomatosa, ascessi, aneurismi infetti, infezione di un impianto o un innesto o del tessuto circostante.

Il paziente deve essere portato a conoscenza della possibilità di una riacutizzazione tardiva di infezioni latenti da BCG ed essere istruito su come comportarsi qualora si manifestino sintomi quali febbre e calo ponderale di origine sconosciuta.

In caso di sospetta riacutizzazione di un'infezione latente da BCG, è necessario consultare uno specialista in malattie infettive.

Pazienti anziani

La somministrazione di BCG a pazienti anziani non è controindicata. Tuttavia, prima della prima somministrazione è necessario considerare il rischio di infezione/reazione sistemica a BCG. I pazienti anziani possono soffrire di insufficienza renale o epatica, che in caso di grave infezione/reazione a BCG può influire sul trattamento con medicinali anti-tubercolari. Particolare cautela è richiesta anche in pazienti anziani con condizioni generali compromesse.

Gravidanza

BCG-medac non è raccomandato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti a contatto con persone immunosopresse

I pazienti trattati con BCG-medac a contatto con pazienti immunosoppressi devono attuare misure igieniche adeguate. *M. bovis* presenta minore patogenicità rispetto a *M. tuberculosis* e non sono stati ancora riferiti casi di trasmissione da uomo a uomo ma ciò non può essere escluso, soprattutto in pazienti immunosoppressi.

Trasmissione per via sessuale

Non è stata ancora riscontrata trasmissione per via sessuale del BCG ma si raccomanda l'uso di un profilattico durante il rapporto sessuale per una settimana dopo la terapia con BCG.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I batteri BCG sono sensibili ai medicinali anti-tubercolosi (ad es. etambutolo, streptomina, p-acido aminosalicilico [PAS], isoniazide [INH] e rifampicina), antibiotici e antisettici. È stata riscontrata resistenza contro la pirazinamide e cicloserina.

Durante la terapia endovesicale con BCG, la somministrazione simultanea di agenti anti-tubercolinici e di antibiotici come i fluoroquinolonici, doxicilina o gentamicina deve essere evitata a causa della sensibilità del BCG a questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di BCG in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Non sono stati eseguiti studi su animali in riproduzione. BCG-medac non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di BCG/metaboliti nel latte materno. BCG-medac è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

È stato osservato che la terapia endovesicale con BCG influenza negativamente la spermatogenesi e può causare oligospermia o azoospermia. Gli studi sugli animali suggeriscono che questi effetti possono essere transitori e reversibili. Prima di iniziare la terapia, gli uomini devono tuttavia informarsi sulla possibilità di conservare lo sperma.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sintomi locali o sistemici in corso di terapia con BCG-medac possono influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze specificate di seguito sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), molto raro ($< 1/10,000$) o non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza ed effetti indesiderati |
|---|--|
| Infezioni ed infestazioni | <p><u>Molto comune</u> Cistiti e reazioni infiammatorie (granulomi) della vescica, prostatite granulomatosa asintomatica</p> <p><u>Non comune</u> Infezione del tratto urinario, orchite, epididimite, prostatite granulomatosa sintomatica, reazione/infezione sistemica al BCG grave, sepsi da BCG, polmonite miliare, ascesso cutaneo, sindrome di Reiter (congiuntivite, oligoartrite asimmetrica e cistite)</p> <p><u>Raro</u> Infezione vascolare (ad es. aneurisma infetto), ascesso renale</p> <p><u>Molto raro</u> Infezione da BCG di impianti e del tessuto circostante (ad es. infezioni di protesi aortica, defibrillatore cardiaco, artroplastica del bacino o del ginocchio), infezione dei linfonodi regionali, osteomielite, infezione del midollo osseo, peritonite, ascesso dello psoas, infezione del glande, orchite o epididimite resistente a terapia antitubercolare</p> |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | <p><u>Non comune</u> Citopenia, anemia</p> <p><u>Molto raro</u> Linfoadenite cervicale</p> <p><u>Non nota</u> Sindrome emofagocitica</p> |
| Disturbi del sistema immunitario | <p><u>Molto comune</u> Reazione sistemica al BCG transitoria (febbre <38,5 °C, sintomi simil-influenzali, comprendenti malessere, febbre, brividi, sensazione generale di fastidio, mialgia)</p> <p><u>Molto raro</u> Reazione di ipersensibilità (ad es. edema delle palpebre, tosse)</p> |
| Patologie dell'occhio | <p><u>Molto raro</u> Corioretinite, congiuntivite, uveite</p> |
| Patologie vascolari | <p><u>Non comune</u> Ipotensione</p> <p><u>Molto raro</u> Fistola vascolare</p> <p><u>Non nota</u> Vasculite (compresa vasculite del sistema nervoso centrale)</p> |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <p><u>Non comune</u> Granuloma polmonare</p> |
| Patologie gastrointestinali | <p><u>Molto comune</u> Nausea</p> <p><u>Comune</u> Diarrea, dolore addominale</p> <p><u>Molto raro</u> Vomito, fistola intestinale</p> |
| Patologie epatobiliari | <p><u>Non comune</u> Epatite</p> |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | <p><u>Non comune</u> Rash cutaneo</p> |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | <p><u>Comune</u> Mialgia</p> <p><u>Non comune</u> Artrite, artralgia</p> |

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza ed effetti indesiderati |
|--|--|
| Patologie renali e urinarie | <u>Molto comune</u> Frequente bisogno di urinare con sensazione di fastidio e dolore <u>Comune</u> Incontinenza urinaria <u>Non comune</u> Ematuria macroscopica, ritenzione vescicale, ostruzione delle vie urinarie, vescica contratta <u>Non nota</u> Insufficienza renale, pielonefrite, nefrite (nefrite tubulo-interstiziale, nefrite interstiziale e glomerulonefrite incluse) |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | <u>Non nota</u> Disturbi genitali (ad es. dolore vaginale, dispareunia), oligospermia, azoospermia |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <u>Molto comune</u> Stanchezza <u>Comune</u> Febbre >38,5 °C <u>Molto raro</u> Edema periferico |
| Esami diagnostici | <u>Non comune</u> Aumento degli enzimi epatici <u>Non nota</u> Aumento dell'Antigene prostatico-specifico (PSA) |

Reazioni avverse al trattamento con BCG sono frequenti ma normalmente lievi e transitori. Le reazioni avverse normalmente aumentano con l'aumentare del numero di instillazioni di BCG.

In casi comuni può manifestarsi mialgia e in casi non comuni artrite/artralgia ed eruzione cutanea da attribuire ad ipersensibilità del paziente al trattamento con BCG. In alcuni casi può essere necessario interrompere la somministrazione di BCG-medac.

Reazioni avverse locali

In una percentuale fino al 90 % dei pazienti si verificano fastidio e dolore al momento di urinare e minzione frequente. Cistiti e reazioni infiammatorie (granulomi) possono costituire una parte essenziale dell'attività antitumorale. Ulteriori reazioni avverse locali osservate non comunemente sono: ematuria macroscopica, infezione del tratto urinario, retrazione vescicale, ostruzione urinaria, contrattura vescicale, prostatite granulomatosa sintomatica, orchite ed epididimite. Raramente è stato osservato ascesso renale. Inoltre, disturbi genitali (ad es. dolore vaginale, dispareunia) possono verificarsi con frequenza non nota.

Reazione sistemica al BCG transitoria

Si possono verificare febbre leggera, sintomi simil-influenzali e fastidio generale. Normalmente questi sintomi si attenuano entro 24 - 48 ore e devono essere gestiti con il trattamento sintomatico standard. Tali sintomi sono i segni dell'inizio di una reazione immunitaria. Tutti i pazienti che ricevono il medicinale devono essere tenuti sotto attento controllo e devono essere avvisati di riferire ogni episodio di febbre o altri eventi diversi da quelli del tratto urinario.

Reazioni avverse/infezioni sistemiche gravi

Distinguere un'infezione da BCG da una reazione immunitaria a BCG è complicato poiché inizialmente i sintomi sono molto simili. Al contrario, una reazione sistemica transitoria a BCG è una reazione avversa molto comune che deve essere riconosciuta.

I segni e i sintomi clinici di un'infezione da BCG/reazione da BCG in fase iniziale includono febbre > 39,5 °C per almeno 12 ore, febbre > 38,5 °C per almeno 48 ore e peggioramento delle condizioni generali.

I segni tipici di un'infezione sono lo sviluppo di polmonite miliare, epatite granulomatosa, anomalie ai test di funzionalità epatica (in particolare, un aumento della fosfatasi alcalina), disfunzione d'organo (che non interessa il tratto genito-urinario) con infiammazione granulomatosa documentata da biopsia nel tempo.

In caso di sospetta infezione sistemica, è necessario consultare uno specialista in malattie infettive.

L'infezione da BCG può essere potenzialmente fatale.

Benché i sintomi di un'infezione sistemica da BCG non differiscano dalla tubercolosi, il paziente non deve essere posto in isolamento poiché la patogenicità di *M. bovis* nell'uomo è inferiore a *M. tuberculosis*.

In caso di riaccutizzazione di un'infezione latente i pazienti presentano generalmente sintomi quale febbre e calo ponderale di origine sconosciuta. Diversi casi dimostrano che la diagnosi è complessa poiché i sintomi variano e i medici non sospettano una relazione causale con l'infezione da BCG. Una diagnosi corretta e tempestiva e, di conseguenza, un trattamento appropriato sono importanti per l'esito, soprattutto in pazienti anziani o debilitati, al fine di evitare conseguenze fatali. **Si noti che è disponibile una scheda di allerta del paziente che porta l'attenzione su questo argomento e che deve essere consegnata al paziente (vedere anche paragrafo 4.4).**

In caso di sospetta riaccutizzazione di un'infezione latente da BCG, è necessario consultare uno specialista in malattie infettive.

L'uso aggiuntivo di corticosteroidi può essere consigliato in caso di setticemia, reazioni granulomatose (per es. a carico di polmone o fegato) e altre reazioni immuno-mediate.

Raccomandazioni di trattamento, vedere tabella sottostante.

| Trattamento dei sintomi, segni, sindrome | |
|---|---|
| Sintomi, segni o sindrome | Trattamento |
| 1) Sintomi di irritazione vescicale di durata inferiore alle 48 ore | <i>Trattamento sintomatico</i> |
| 2) Sintomi di irritazione vescicale di durata superiore o uguale a 48 ore | Interrompere la terapia con BCG-medac ed iniziare un 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. Considerare un consulto con uno specialista in malattie infettive. Somministrare antistaminici o farmaci anti-infiammatori non steroidei. In caso di reazioni immuno-mediate considerare una terapia cortisonica. Se non si ottengono esiti, somministrare isoniazide* per |

| Trattamento dei sintomi, segni, sindrome | |
|---|--|
| Sintomi, segni o sindrome | Trattamento |
| | 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 | Interrompere assolutamente la terapia con BCG-medac. Considerare la possibilità di consultare un infettivologo. Somministrare una terapia* antitubercolare a base di tre farmaci combinati per la durata di 6 mesi e una terapia cortisonica a basso dosaggio. |
| 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 ad azione rapida. Consultare un infettivologo. |

*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-tubercolare a base di tre farmaci combinati, normalmente si raccomanda la combinazione di: isoniazide (INH), rifampicina e etambutolo.

** vedere definizione sopra

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

È improbabile che si verifichino casi di sovradosaggio dal momento che un flaconcino di BCG-medac corrisponde esattamente ad una dose.

Non esistono dati comprovanti il fatto che un eventuale sovradosaggio possa causare sintomi diversi dagli effetti indesiderati già descritti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, Altri immunostimolanti, codice ATC: L03AX03

BCG-medac è una sospensione liofilizzata di batteri vivi del Bacillo Calmette-Guérin a basso potenziale infettivo derivati da *Mycobacterium bovis*, ceppo RIVM.

Meccanismo d'azione

BCG-medac stimola il sistema immunitario e svolge azione anti-tumorale. Dati degli studi suggeriscono che il BCG agisca, come potenziatore immunitario non specifico, non attraverso un solo meccanismo ma grazie a un certo numero di azioni che coinvolgono le cellule del sistema immunitario. Il BCG svolge un effetto stimolante a livello della milza, potenzia le funzioni dei macrofagi della milza e attiva le cellule naturali killer. L'instillazione del BCG stimola l'incremento dei granulociti, monociti/macrofagi e T-linfociti, indicando un coinvolgimento attivo locale del sistema immunitario. Anche le citochine IL1, IL2, IL6 e TNF α sono soggette ad incremento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La maggior parte dei bacilli sono escreti nelle urine nel corso della prima ora in seguito alla instillazione. Non è ancora noto se i micobatteri siano in grado di passare indenni la parete uroteliale o meno. Vi sono state segnalazioni di singoli casi di persistenza dei batteri del BCG nel tratto urinario per più di 16 mesi (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il ceppo RIVM del BCG è stato testato su un certo numero di animali per evidenziarne la tossicità, le proprietà immunostimolanti e antitumorali. Nei topi, dosi elevate di BCG hanno causato rallentamenti del peso e disturbi a livello epatico. Iniezioni endovenose si sono dimostrate pirogene nei conigli. Nelle cavie, instillazioni ripetute hanno indotto infiammazioni della parete vescicale. Elevate dosi possono determinare reazioni avverse quali lesioni granulomatose nel fegato e nei polmoni. Nel cane si è evidenziato come le applicazioni endovesicali possano determinare delle lesioni meccaniche, sebbene in misura minima, a livello dell'urotelio e nessun segno invece di infiammazione nello stroma suburoteliale.

Non sono stati effettuati studi sulla mutogenicità, carcinogenicità e sulla riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: poligelina, glucosio anidro e polisorbato 80.

Solvente: cloruro di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

Il lubrificante del catetere contiene clorexidina digluconato.

6.2 Incompatibilità

BCG-medac è incompatibile con soluzioni ipotoniche e ipertoniche.

6.3 Periodo di validità

2 anni, o 3 anni quando il contenuto di unità vitali al rilascio è maggiore di 5×10^8 ufc/flaconcino, in ogni caso non superiore a 4 anni dalla data di produzione.

Dopo la ricostituzione il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (di vetro tipo I) con tappo di gomma + 50 ml di solvente in una sacca (PVC) con connettore del flaconcino e un adattatore per catetere (raccordo conico o Luer-Lock).

Confezioni (adattatore conico): 1, 3, 5 o 6 con/senza catetere/i, connettore/i.

Confezioni (adattatore Luer-Lock): 1 o 3 con/senza catetere/i.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni d'uso/manipolazione

L'inserimento del catetere deve essere effettuato con cautela per evitare lesioni all'epitelio, che possono portare allo sviluppo di un'infezione sistemica da BCG. Per ridurre il rischio di cateterizzazione traumatica e ridurre il disagio per il paziente, si raccomanda l'uso di un lubrificante. Nelle donne può essere necessaria una quantità minore di lubrificante rispetto agli uomini. Un drenaggio vescicale dopo la cateterizzazione riduce la quantità residua di lubrificante prima dell'uso di BCG.

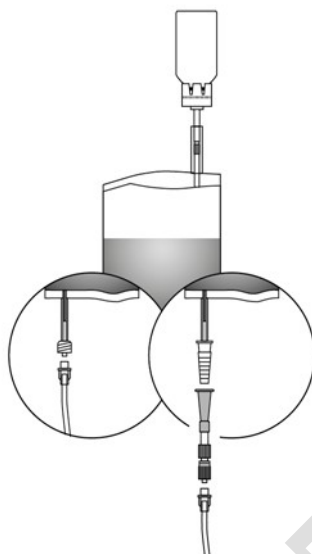
Prima dell'uso, il prodotto deve essere ricostituito in condizioni asettiche con soluzione sterile di cloruro di Na 9 mg/ml (0,9 %) (vedere sotto). Mischiare di nuovo la sospensione prima dell'uso ruotando il contenitore con cautela. Evitare il contatto cutaneo con BCG-medac. Si raccomanda l'utilizzo di guanti.

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

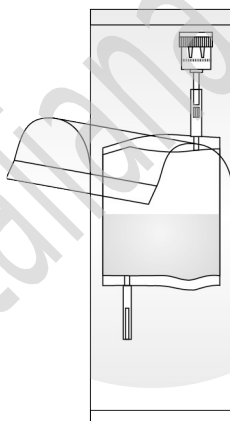
Per altre informazioni sul catetere, vedere le corrispondenti istruzioni per l'uso.

Agenzia Italiana del Farmaco

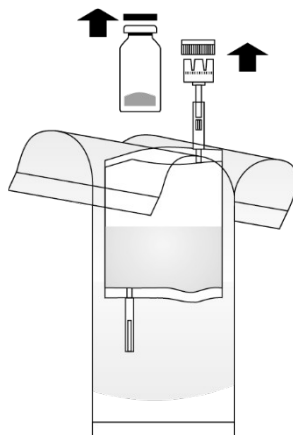
Le istruzioni per la manipolazione seguenti valgono per il sistema con adattatore conico o Luer-Lock.



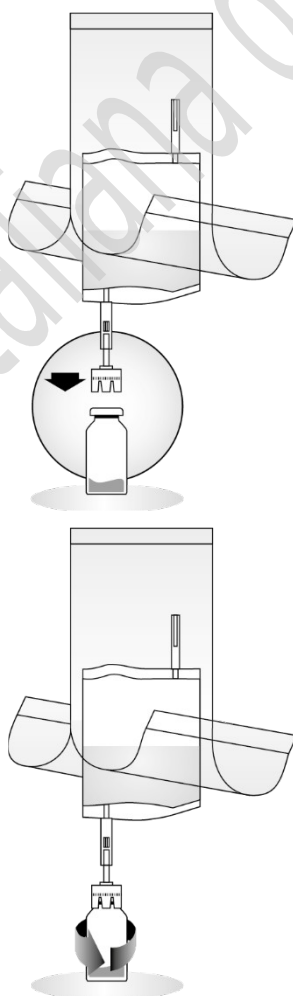
1. Aprire la sacca protettiva ma non rimuoverla completamente per evitare fino all'ultimo momento di contaminare l'estremità del meccanismo di instillazione.



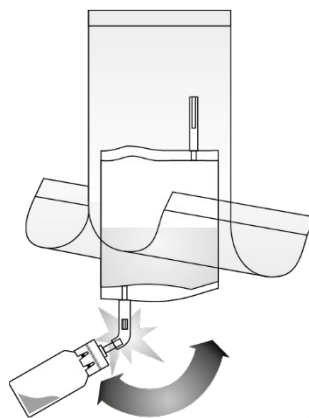
2. Rimuovere le capsule di chiusura dal flaconcino e dal sistema di instillazione. Predisporre la sacca per lo smaltimento.



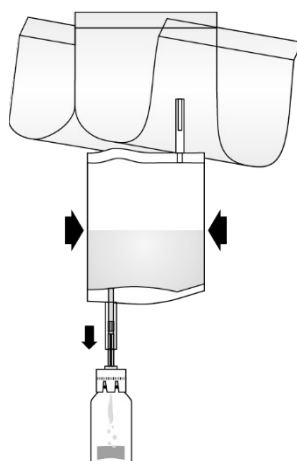
3. Porre il flaconcino di BCG-medac su una superficie solida (per es. su un tavolo) e premere il connettore del flaconcino del sistema di instillazione in posizione verticale e fermamente sul flaconcino di BCG-medac. Ruotare il flaconcino completamente per 2 volte nella stessa direzione.



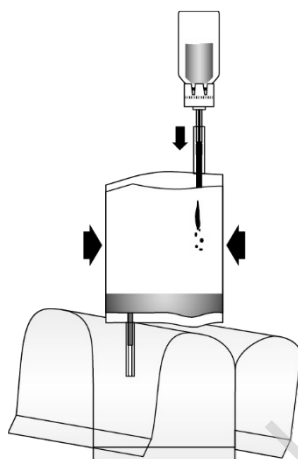
4. Aprire il meccanismo di instillazione nel tubo del connettore del flaconcino piegandolo ripetutamente avanti e indietro. In questo modo, si stabilisce il collegamento. Tenere il tubo – non il flaconcino – durante questa operazione!



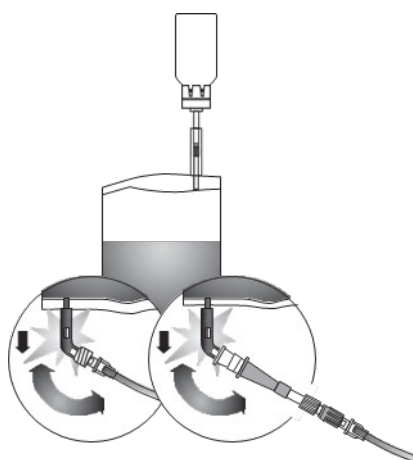
5. Pompate il liquido nel flaconcino senza riempire completamente il flaconcino. Se il liquido non fluisce, ruotare nuovamente il flaconcino per 2 volte nella stessa direzione per forare completamente il setto. Ripetere questo passaggio fino a che il liquido non fluisce.



6. Capovolgere ora l'intero apparato; pompare aria dal meccanismo di instillazione dentro il flaconcino, nella parte in alto, e far affluire BCG-medac 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 il catetere (e un connettore [conico a Luer-Lock]) al meccanismo di instillazione. Aprire ora il meccanismo di chiusura a sigillo nel tubo piegandolo avanti e indietro e instillare la sospensione di BCG-medac nella vescica del paziente. Al termine dell'instillazione, sbloccare il catetere pompando dell'aria all'interno. Comprimerne il meccanismo di instillazione e riporlo insieme al catetere nella sacca per lo smaltimento.



Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042171013 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 1 flaconcino vetro di polvere + 1 sacca PVC da 50 ml di solvente con catetere + adattatore conico

042171025 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 3 flaconcini vetro di polvere + 3 sacche PVC da 50 ml di solvente con catetere + adattatore conico

042171037 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 5 flaconcini vetro di polvere + 5 sacche PVC da 50 ml di solvente con catetere + adattatore conico

042171049 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 6 flaconcini vetro di polvere + 6 sacche PVC da 50 ml di solvente con catetere + adattatore conico

042171052 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 1 flaconcino vetro di polvere + 1 sacca PVC da 50 ml di solvente senza catetere + adattatore conico

042171064 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 3 flaconcini vetro di polvere + 3 sacche PVC da 50 ml di solvente senza catetere + adattatore conico

042171076 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 5 flaconcini vetro di polvere + 5 sacche PVC da 50 ml di solvente senza catetere + adattatore conico

042171088 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 6 flaconcini vetro di polvere + 6 sacche PVC da 50 ml di solvente senza catetere + adattatore conico

042171090 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 1 flaconcino vetro di polvere + 1 sacca PVC da 50 ml di solvente senza catetere con adattatore Luer-Lock

042171102 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 3 flaconcini vetro di polvere + 3 sacche PVC da 50 ml di solvente senza catetere con adattatore Luer-Lock

042171114 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 1 flaconcino vetro di polvere + 1 sacca PVC da 50 ml di solvente con catetere con adattatore Luer-Lock

042171126 "Polvere e solvente per sospensione endovescicale" 3 flaconcini vetro di polvere + 3 sacche PVC da 50 ml di solvente con catetere con adattatore Luer-Lock

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO