

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**BCG-MEDAC, poudre et solvant pour suspension intravésicale**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, un flacon de BCG-MEDAC contient :

bactéries BCG (Bacille de Calmette-Guérin) provenant de *Mycobacterium bovis*, germe RIVM dérivé du germe 1173- -P2

.....2 x 10<sup>8</sup> à 3 x 10<sup>9</sup> unités viables

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension intravésicale.

Poudre blanche et solution incolore et limpide.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement du carcinome urothélial non-invasif de la vessie :

- Traitement curatif du carcinome *in situ*.
- Traitement prophylactique de la récurrence du :
  - carcinome urothélial limitée à la muqueuse :
    - pTa G1-G2 s'il s'agit d'une tumeur multifocale et/ou récidivante.
    - pTa G3.
  - carcinome urothélial envahissant la lamina propria mais non dans la musculature de la vessie (pT1).
  - carcinome *in situ*.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

BCG-MEDAC doit être administré par un médecin expérimenté dans ce type de traitement.

BCG-MEDAC est destiné à une utilisation intravésicale après reconstitution.

Pour les instructions concernant la reconstitution de la suspension de BCG-MEDAC avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### **Posologie**

Adultes et personnes âgées

Le contenu d'un flacon, reconstitué et dilué comme indiqué, est requis pour une instillation vésicale.

Traitement d'induction

Le traitement par BCG doit être instauré environ 2 à 3 semaines après la résection transurétrale (RTU) ou après la biopsie vésicale sans cathétérisme traumatique et doit être répété chaque semaine pendant 6 semaines. Cette thérapie doit être suivie d'un traitement d'entretien pour les tumeurs à risque intermédiaire et élevé. Les schémas de traitement d'entretien sont décrits ci-dessous.

Traitement d'entretien

Sur la base d'études cliniques, un traitement d'entretien est fortement recommandé à la suite d'un traitement d'induction. Le schéma thérapeutique d'entretien recommandé consiste en 1 instillation par semaine pendant 3 semaines administrées sur un minimum d'1 an et jusqu'à 3 ans aux 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 18<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup>, 30<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> mois. Dans le cadre de ce schéma, 27 instillations au maximum sont administrées pendant une période de trois ans.

Bien que le traitement d'entretien réduise les récurrences et puisse réduire la progression de la maladie, les effets indésirables et l'inconfort liés au traitement peuvent l'emporter sur les bénéfices chez

---

spc (FR) BCG-medac, powder and solvent for intravesical suspension

National version: 05/2022

certain patients. Par conséquent, il est important d'évaluer le rapport bénéfice/risque et de prendre en compte les préférences du patient avant de débuter ou de poursuivre le traitement d'entretien. Le besoin de poursuivre un traitement d'entretien tous les 6 mois au-delà de la première année de traitement doit être évalué sur la base de la classification de la tumeur et de la réponse clinique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BCG-MEDAC chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### **Mode d'administration**

Le patient ne doit pas boire au cours des 4 heures qui précèdent l'instillation et pendant 2 heures après l'instillation.

Un cathéter urétral est inséré dans la vessie dans des conditions d'asepsie. Une quantité suffisante de lubrifiant doit être utilisée pour réduire le risque de traumatiser la muqueuse urinaire et par conséquent le risque de complications graves, ainsi que pour réduire l'inconfort lié à la procédure pour le patient. La vessie doit être vidée avant l'instillation du BCG. Un drainage complet de la vessie après la pose du cathéter réduit la quantité de lubrifiant résiduel qui pourrait avoir atteint la vessie avant l'instillation de BCG-MEDAC.

BCG-MEDAC est introduit dans la vessie au moyen d'un cathéter et à basse pression. La suspension de BCG-MEDAC instillée doit rester dans la vessie pendant 2 heures si possible. Pendant ce temps, la suspension doit rester en contact suffisant avec toute la surface de la muqueuse vésicale. Par conséquent, le patient doit être mobilisé autant que possible ou, s'il est alité, il doit être retourné d'une position sur le dos à une position sur l'abdomen et vice versa toutes les 15 minutes. Deux heures plus tard, le patient doit éliminer la suspension instillée en position assise.

S'il n'existe pas de contre-indication médicale spécifique, une hyperhydratation du patient est conseillée pendant les 48 heures qui suivent chaque instillation.

Les patients traités par BCG-MEDAC doivent recevoir la notice et la Carte de surveillance patient.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- BCG-MEDAC ne doit pas être utilisé chez les immunodéprimés ou les personnes présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis causé par la pathologie concomitante (par ex. un sérodiagnostic du VIH positif, une leucémie ou un lymphome), un traitement anticancéreux (par ex. par des médicaments cytostatiques, une radiothérapie) ou un traitement immunosuppresseur (par ex. par des corticostéroïdes).
- BCG-MEDAC ne doit pas être administré à des personnes atteintes d'une tuberculose évolutive. La présence d'une tuberculose évolutive doit être exclue au moyen d'une anamnèse appropriée et, si cela est indiqué, par les tests diagnostiques pratiqués conformément aux recommandations locales.
- Antécédents de radiothérapie de la vessie.
- Le traitement par BCG-MEDAC est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).
- BCG-MEDAC ne doit pas être instillé avant 2 à 3 semaines suite à une RTU, une biopsie vésicale ou un cathétérisme traumatique.
- Perforation de la vessie susceptible d'entraîner un risque accru d'infections systémiques sévères (voir rubrique 4.4).
- Infection urinaire aiguë (voir rubrique 4.4). Une leucocyturie asymptomatique isolée et une bactériurie asymptomatique ne sont pas des contre-indications pour le traitement intravésical par BCG-MEDAC, et une prophylaxie antibiotique n'est pas nécessaire.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

**BCG-MEDAC ne doit pas être administré par voie sous-cutanée, intradermique, intramusculaire ou intraveineuse ou sous forme de vaccin.**

Traitement des symptômes, signes ou syndromes

Voir rubrique 4.8.

### Précautions relatives à la manipulation

BCG-MEDAC ne doit pas être manipulé dans la même pièce et par le même personnel que celui qui prépare des médicaments cytotoxiques pour administration intraveineuse. BCG-MEDAC ne doit pas être manipulé par une personne atteinte d'un déficit immunitaire connu. Le contact de BCG-MEDAC avec la peau ou les muqueuses doit être évité. Une contamination peut entraîner une réaction d'hypersensibilité ou une infection de la région concernée.

#### *Renversement accidentel de BCG-MEDAC*

En cas de renversement accidentel d'une suspension de BCG-MEDAC, traiter avec un désinfectant possédant une activité démontrée contre les mycobactéries. Les éclaboussures sur la peau doivent être traitées avec un désinfectant approprié.

### Recommandations d'hygiène générale pour le patient

Il est recommandé de se laver les mains et la région génitale après les mictions. Ceci est particulièrement important lors des premières mictions après l'instillation de BCG. En cas de contamination de lésions cutanées, il est recommandé d'utiliser un désinfectant approprié.

### Tests à la tuberculine

#### *Intradermoréactions*

Le traitement intravésical par BCG-MEDAC peut induire une sensibilité à la tuberculine et compliquer l'interprétation ultérieure des tests intradermiques à la tuberculine réalisés pour diagnostiquer une infection mycobactérienne. Dans ce cas, la réactivité du patient à la tuberculine devrait être réalisée avant l'administration de BCG-MEDAC.

#### *Détection du bacille de Calmette-Guérin*

Les médecins doivent garder à l'esprit que des résultats négatifs pour la présence du germe d'une culture de biopsie et des résultats d'analyse négatifs n'excluent pas une infection systémique au BCG. Dans plusieurs cas, les germes n'ont pas été détectés même si le patient présentait une infection systémique au BCG. Les méthodes disponibles (microscopie, PCR et/ou cultures et/ou une détection histologique compatible avec la tuberculose) ne sont pas fiables.

### Infections/réactions systémiques sévères au BCG

Une instillation traumatique peut provoquer une septicémie due au BCG accompagnée éventuellement d'un choc septique et d'une situation engageant le pronostic vital. Pour les options de traitement, voir la rubrique 4.8.

L'infection urinaire doit être exclue avant chaque instillation vésicale de BCG (une inflammation de la muqueuse vésicale peut augmenter le risque de dissémination hématogène du BCG). Si une infection urinaire est diagnostiquée pendant le traitement par BCG, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation des résultats d'analyse d'urine et la fin du traitement par antibiotique.

Le risque d'infections systémiques sévères dues au BCG ainsi que la nécessité du traitement antituberculeux doit être envisagée avant l'instauration du traitement par BCG, en particulier chez les patients âgés (voir Patients âgés) et les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Des infections/réactions systémiques sévères au BCG ont été signalées dans moins de 5 % de la population étudiée. Pour les signes et symptômes, voir rubrique 4.8.

En cas de suspicion d'une infection systémique, un spécialiste des maladies infectieuses doit être consulté. Une infection au BCG peut être potentiellement fatale. Veuillez consulter la rubrique 4.8.

Contrairement aux infections systémiques, le syndrome de Reiter se présente comme une réaction à médiation principalement immunitaire qui n'est pas nécessairement provoquée par la dissémination du BCG, mais qui peut être également déclenchée par le BCG localisé uniquement dans les voies urinaires.

### Fièvre ou hématurie macroscopique

Le traitement doit être reporté jusqu'à la disparition de la fièvre concomitante ou de l'hématurie macroscopique.

### Faible capacité vésicale

Les patients dont la capacité vésicale est faible courent un risque accru de contracture de la vessie.

## HLA-B27

Chez les patients qui sont HLA-B27 positifs, la survenue d'une arthrite réactionnelle ou syndrome de Reiter est plus fréquente.

## Réactivation d'une infection latente au BCG (y compris le retard de diagnostic)

Des cas isolés de persistance du BCG dans le corps pendant plusieurs années ont été rapportés. Ces infections latentes au BCG peuvent resurgir des années après l'infection initiale et peuvent notamment donner lieu à une pneumopathie granulomateuse, des abcès, des anévrismes infectés, une infection d'un implant, d'un greffon ou du tissu environnant.

**Le patient doit être averti de la possibilité de réactivation tardive d'une infection latente par le BCG et informé de la conduite à tenir en cas d'apparition de symptômes tels que fièvre et perte de poids de cause inconnue.**

En cas de suspicion de réactivation d'une infection latente au BCG, un médecin spécialiste des maladies infectieuses doit être consulté.

## Patients âgés

L'administration du BCG chez les patients âgés n'est pas contre-indiquée. Toutefois, le risque d'une infection/réaction systémique au BCG doit être envisagé avant de réaliser l'administration initiale. Les patients âgés peuvent souffrir d'insuffisance rénale ou hépatique, ce qui peut avoir une influence sur le traitement par des médicaments antituberculeux en cas d'infection/réaction systémique sévère au BCG. La prudence s'impose également pour les patients âgés présentant un état de santé affaibli.

## Grossesse

BCG-MEDAC n'est pas recommandé pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

## Patients en contact avec des personnes immunodéprimées

Les patients traités par BCG-MEDAC doivent prendre des mesures hygiéniques adaptées s'ils sont en contact avec des patients immunodéprimés. *M. bovis* est moins pathogène que *M. tuberculosis* et aucune transmission de personne à personne n'a encore été signalée à ce jour, mais elle ne peut pas être exclue, en particulier chez les patients immunodéprimés.

## Transmission sexuelle

Jusqu'à présent, une transmission sexuelle du BCG n'a pas été rapportée mais il est recommandé d'utiliser un préservatif pendant les rapports sexuels pendant une semaine après le traitement par BCG.

## Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les bactéries BCG sont sensibles aux médicaments antituberculeux (par ex. l'éthambutol, la streptomycine, l'acide p-aminosalicylique [PAS], l'isoniazide [INH] et la rifampicine), aux antibiotiques et aux antiseptiques. Une résistance au pyrazinamide et à la cyclosérine a été décrite.

L'administration concomitante d'antituberculeux et d'antibiotiques comme les fluoroquinolones, la doxycycline ou la gentamicine doit être évitée pendant le traitement par instillation intravésicale de BCG en raison de la sensibilité du BCG à ces médicaments.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du BCG chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction n'a été effectuée chez l'animal. BCG-MEDAC n'est pas recommandé pendant la grossesse.

### **Allaitement**

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du BCG/métabolites dans le lait maternel. BCG-MEDAC est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

## **Fertilité**

Il a été observé que le traitement intravésical par BCG avait des effets nocifs sur la spermatogenèse et pouvait entraîner une oligospermie ou une azoospermie. Les études effectuées chez l'animal suggèrent que ces effets pourraient être transitoires et réversibles. Cependant, il est souhaitable que les hommes se fassent conseiller sur les possibilités de conservation du sperme avant de débiter le traitement.

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Des symptômes locaux ou systémiques pendant un traitement par BCG-MEDAC peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquence et effets indésirables</b>
Infections et infestations	<u>Très fréquent</u> Cystite et réactions inflammatoires (granulomes) de la vessie, prostatite granulomateuse asymptomatique <u>Peu fréquent</u> Infection urinaire, orchite, épididymite, prostatite granulomateuse symptomatique, infection/réaction systémique sévère au BCG, septicémie à BCG, miliaire pulmonaire, abcès cutané, syndrome de Reiter (conjonctivite, oligoarthritis asymétrique et cystite) <u>Rare</u> Infection vasculaire (par ex. anévrisme infecté), abcès rénal <u>Très rare</u> Infection par le BCG des implants et tissus environnants (par ex. infection d'un greffon aortique, d'un défibrillateur cardiaque, d'une prothèse de hanche ou de genou), infection des ganglions lymphatiques locaux, ostéomyélite, infection de la moelle osseuse, péritonite, abcès du psoas, infection du gland du pénis, orchite ou épididymite résistant à un traitement antituberculeux
Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Peu fréquent</u> Cytopénie, anémie <u>Très rare</u> Lymphadénite cervicale <u>Fréquence indéterminée</u> Syndrome hémophagocytaire
Affections du système immunitaire	<u>Très fréquent</u> Réaction systémique au BCG transitoire (fièvre $< 38,5$ °C, syndrome pseudo-grippal incluant malaise, fièvre, frissons, inconfort général, myalgies) <u>Très rare</u> Réaction d'hypersensibilité (par ex. œdème des paupières,

	toux)
Affections oculaires	<u>Très rare</u> Choriorétinite, conjonctivite, uvéite
Affections vasculaires	<u>Très rare</u> Fistule vasculaire.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<u>Peu fréquent</u> Granulome pulmonaire
Affections gastro-intestinales	<u>Très fréquent</u> Nausées <u>Fréquent</u> Diarrhée <u>Très rare</u> Vomissements, fistule intestinale
Affections hépatobiliaires	<u>Peu fréquent</u> Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Peu fréquent</u> Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<u>Fréquent</u> Myalgie <u>Peu fréquent</u> Arthrite, arthralgies
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Très fréquent</u> Mictions fréquentes avec gêne et douleur <u>Fréquent</u> Incontinence urinaire <u>Peu fréquent</u> Hématurie macroscopique, rétention vésicale, obstruction des voies urinaires, vessie contractée <u>Fréquence indéterminée</u> Insuffisance rénale, pyélonéphrite, néphrite (dont néphrite tubulo-interstitielle, néphrite interstitielle et glomérulonéphrite)
Affections des organes de reproduction et du sein	<u>Fréquence indéterminée</u> Troubles génitaux (par ex. douleur vaginale, dyspareunie), oligospermie, azoospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Fréquent</u> Fièvre > 38,5°C <u>Peu fréquent</u> Hypotension <u>Très rare</u> Œdème périphérique

Les effets indésirables d'un traitement par BCG sont fréquents mais généralement bénins et transitoires. Les effets indésirables augmentent généralement avec le nombre d'instillations de BCG.

Fréquemment une myalgie et peu fréquemment une arthrite/arthralgie et un rash cutané peuvent survenir. Dans la majorité des cas d'arthrite, d'arthralgie et de rash cutané, ils peuvent être attribués à des réactions d'hypersensibilité au BCG. Dans certain cas, il peut être nécessaire d'arrêter l'administration du BCG-MEDAC.

#### Effets indésirables locaux

Une gêne et des douleurs à la miction ainsi qu'une fréquence mictionnelle excessive surviennent chez près de 90 % des patients. La cystite et une réaction inflammatoire (granulomes) peuvent constituer une part essentielle de l'activité anti-tumorale. Autres effets indésirables locaux peu fréquemment observés : hématurie macroscopique, infection urinaire, rétraction vésicale, obstruction urinaire, contracture vésicale, prostatite granulomateuse symptomatique, orchite et épидидymite. Des abcès rénaux sont rarement observés. En outre, des troubles génitaux (par exemple douleur vaginale, dyspareunie) peuvent survenir à une fréquence indéterminée.

#### Réaction systémique au BCG transitoire

Un état subfébrile, un syndrome pseudo-grippal et une sensation d'inconfort général peuvent survenir. Ces symptômes disparaissent dans les 24 à 48 heures et doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique standard. Ces réactions sont les signes du début d'une réaction immunitaire. Tous les patients recevant le médicament doivent être surveillés étroitement et il convient de leur conseiller de signaler toute apparition de fièvre et de manifestations autres qu'urinaires.

#### Infections/effets indésirables systémiques sévères

Il est difficile de distinguer une infection au BCG d'une réaction immunitaire au BCG, car les symptômes sont très similaires au début. En revanche, une réaction systémique transitoire au BCG est un effet indésirable très fréquent qui doit être différencié.

Les signes et symptômes cliniques d'une infection/réaction au BCG sont au début une fièvre de plus de 39,5 °C pendant au moins 12 heures, une fièvre de plus de 38,5 °C pendant au moins 48 heures et une aggravation de l'état général. Les signes caractéristiques d'une infection sont le développement d'une miliaire pulmonaire, une hépatite granulomateuse, des anomalies du bilan biologique hépatique (en particulier une élévation de la phosphatase alcaline), un dysfonctionnement organique (en dehors de l'appareil génito-urinaire) avec inflammation granulomateuse à la biopsie avec le temps. En cas de suspicion d'infection systémique, un médecin spécialiste des maladies infectieuses doit être consulté. Une infection au BCG peut être potentiellement fatale.

Bien que les symptômes d'une infection systémique par le BCG ne soient pas différents de ceux de la tuberculose, le patient n'a pas besoin d'être isolé, parce que *M. bovis* est moins pathogène pour les humains que *M. tuberculosis*.

**En cas de réactivation d'une infection latente**, les patients présentant une fièvre et une perte de poids de cause inconnue. Plusieurs rapports de cas montrent que le diagnostic est difficile, car les symptômes varient et le lien de causalité avec l'infection par le BCG n'est pas évident pour les médecins.

Un diagnostic correct et précoce, et de ce fait un traitement approprié, est important pour l'issue, en particulier chez les patients âgés ou affaiblis, pour éviter des conséquences fatales. **Veillez noter qu'il existe une carte de surveillance patient dédiée sur ce sujet qui doit être remise au patient (voir également rubrique 4.4).**

En cas de suspicion d'une réactivation d'une infection par le BCG latente, un spécialiste des maladies infectieuses doit être consulté.

L'utilisation additionnelle de corticoïdes pourrait être recommandée en cas de septicémie, de réactions granulomateuses (poumons ou foie) et d'autres réactions d'origine immunitaires comme conjonctivite, arthrite, syndrome de Reiter.

Recommandations thérapeutiques, voir le tableau ci-dessous.

Traitement des symptômes, signes et syndromes	
Symptômes, signes ou syndrome	Traitement
1) Symptômes d'une irritation vésicale durant moins de 48 heures	Traitement symptomatique.
2) Symptômes d'irritation vésicale durant au moins 48 heures	Arrêter le traitement par BCG-MEDAC et instaurer un traitement par des quinolones. S'il n'y a pas disparition complète des symptômes après 10 jours, administrer de

<b>Traitement des symptômes, signes et syndromes</b>	
<b>Symptômes, signes ou syndrome</b>	<b>Traitement</b>
	l'isoniazide (INH)* pendant 3 mois. En cas de traitement antituberculeux, le traitement par BCG-MEDAC doit être définitivement interrompu.
3) Infection bactérienne concomitante des voies urinaires	Différer le traitement par BCG-MEDAC jusqu'à l'obtention d'une culture urinaire négative et jusqu'à la fin de l'antibiothérapie.
4) Autres effets indésirables génito-urinaires : prostatite granulomateuse symptomatique, épидидymite et orchite, obstruction urétrale et abcès rénal	Arrêter le traitement par BCG-MEDAC. Administer de l'isoniazide (INH)* et de la rifampicine*, pendant 3 à 6 mois en fonction de la sévérité des symptômes. En cas de traitement antituberculeux, le traitement par BCG-MEDAC doit être définitivement interrompu.
5) Fièvre de moins de 38,5 °C durant moins de 48 heures	Traitement symptomatique par le paracétamol.
6) Eruption cutanée, arthralgies ou arthrite ou syndrome de Reiter.	Arrêter le traitement par BCG-MEDAC. Envisager une consultation chez un spécialiste des maladies infectieuses. Administer un antihistaminique ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Un traitement à base de cortisone doit être envisagé en cas de réaction d'origine immunitaire. En l'absence de réponse, administrer de l'isoniazide* pendant 3 mois. En cas de traitement antituberculeux, le traitement par BCG-MEDAC doit être définitivement interrompu.
7) Infection/réaction systémique au BCG** sans signes de choc septique	Interrompre définitivement le traitement par BCG-MEDAC. Prévoir une consultation chez un spécialiste des maladies infectieuses. Administer une trithérapie antituberculeuse* pendant 6 mois, ainsi que des corticoïdes à faible dose.
8) Infection/réaction systémique au BCG avec signes de choc septique	Interrompre définitivement le traitement par BCG-MEDAC. Administer immédiatement une trithérapie antituberculeuse* associée à des corticoïdes d'action rapide à dose élevée. Demander l'avis d'un spécialiste des maladies infectieuses.

\* Attention : les bactéries BCG sont sensibles à tous les médicaments antituberculeux actuellement utilisés sauf le pyrazinamide. Si une trithérapie antituberculeuse est nécessaire, l'association normalement recommandée est l'isoniazide (INH), la rifampicine et l'éthambutol.  
\*\* voir la définition ci-dessus

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

#### **4.9. Surdosage**

Le surdosage est peu probable car un flacon de BCG-MEDAC correspond à une dose.



Il n'existe pas de données indiquant qu'un surdosage peut provoquer d'autres symptômes que les effets indésirables décrits.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : IMMUNOSTIMULANTS, AUTRES IMMUNOSTIMULANTS, code ATC : L03AX03.**

BCG-MEDAC est une suspension lyophilisée de la souche bacillaire vivante de Calmette-Guérin à faible potentiel infectieux provenant de *Mycobacterium bovis*, souche RIVM.

#### Mécanisme d'action

BCG-MEDAC stimule le système immunitaire et a une activité antitumorale. Les résultats d'études indiquent que le BCG agit comme un immunostimulant non-spécifique, que son action n'est pas unique mais qu'il a plusieurs actions impliquant les cellules du système immunitaire. Le BCG a un effet stimulateur sur la rate, il majore la fonction des macrophages dans la rate et active les cellules NK (cellules tueuses naturelles). L'instillation du BCG stimule le taux des granulocytes, monocytes/macrophages et de lymphocytes T, ce qui indique une activation locale du système immunitaire. Les cytokines IL1, IL2, IL6 et TNF $\alpha$  sont également augmentées.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La plupart des bacilles sont éliminés dans les urines dans les premières heures après l'instillation. Le passage à travers la paroi urothéliale intacte des mycobactéries reste inconnu. Des cas isolés de persistance du BCG dans les voies urinaires pendant plus de 16 mois ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

### 5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité, les propriétés d'immunostimulation et l'activité antitumorale de la souche RIVM du BCG a été étudiée chez différents animaux. Des doses élevées de BCG ont provoqué un retard pondéral chez la souris et des troubles hépatiques ont également été observés. L'injection intraveineuse chez le lapin semblait être pyrogène. Des instillations répétées chez le cobaye ont induit des réactions inflammatoires dans la paroi vésicale. Des effets indésirables comme des lésions granulomateuses du foie et des poumons sont survenues aux doses élevées. L'administration intravésicale chez le chien indiquait des petites lésions mécaniques de l'urothélium alors qu'aucun signe d'inflammation active n'a été observé dans le stroma sous-urothélial.

Aucune étude sur la mutagenèse, la carcinogenèse et la reproduction n'a été faite.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Poudre : polygeline, glucose anhydre et polysorbate 80.

Solvant : chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.

### 6.2. Incompatibilités

BCG-MEDAC ne doit pas être mélangé avec les solutions hypotoniques et hypertoniques.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans ou 3 ans si le nombre des unités vivantes lors de la libération est plus grand que  $5 \times 10^8$  CFU/flacon, en tous cas pas au-delà de 4 ans à partir de la date de récolte.

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poudre en flacon (verre de type I) avec un bouchon en caoutchouc + 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur pour cathéter (adaptateur conique) avec ou sans cathéter – boîte de 1, 3, 5 ou 6.

Poudre en flacon (verre de type I) avec un bouchon en caoutchouc + 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur pour cathéter (adaptateur Luer-Lock) avec ou sans cathéter – boîte de 1 ou 3.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

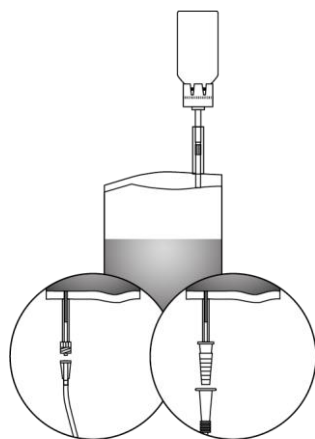
##### Instructions pour l'utilisation/la manipulation

La mise en place du cathéter doit être réalisée avec précaution afin d'éviter des lésions de l'épithélium qui pourraient entraîner l'apparition d'une infection systémique par le BCG. L'utilisation d'un lubrifiant est recommandée afin de limiter au maximum le risque de cathétérisme traumatique et de réduire l'inconfort du patient. La quantité de lubrifiant nécessaire peut être moins importante chez les femmes que chez les hommes. Le drainage de la vessie après le cathétérisme permet de réduire les résidus de lubrifiant avant d'appliquer le BCG.

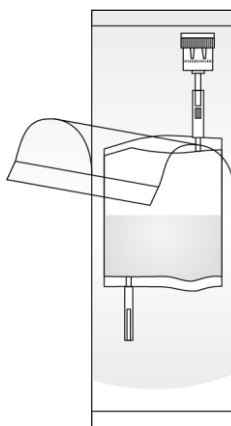
Avant utilisation, le produit doit être remis en suspension dans des conditions d'asepsie avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) stérile (voir ci-dessous). Mélanger à nouveau la suspension avant son utilisation en faisant délicatement tourner le flacon. Eviter le contact de BCG-MEDAC avec la peau. Le port de gants est recommandé.

La présence de particules macroscopiques visibles n'affectent pas l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament.

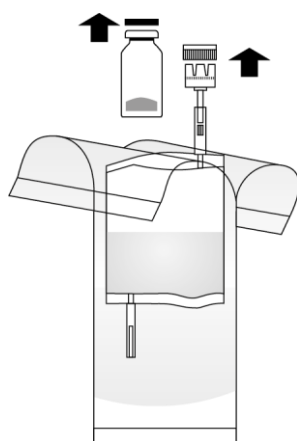
Les instructions de manipulation ci-dessous concernent le système avec adaptateur conique ou Luer-Lock.



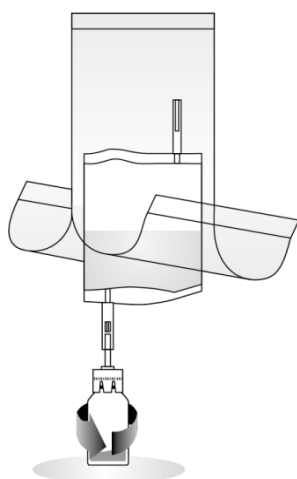
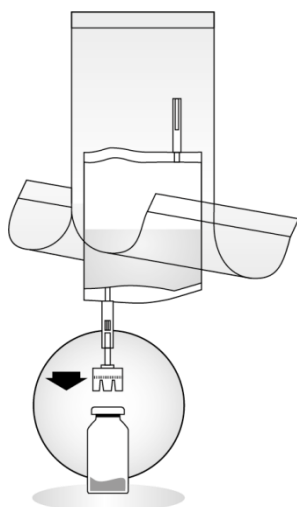
1. Déchirer la poche de protection mais ne pas la retirer complètement ! Ceci empêchera la contamination de l'extrémité du système d'instillation jusqu'à la dernière minute.



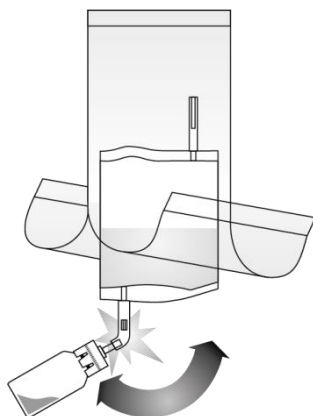
2. Enlever les opercules du flacon et du système d'instillation. Préparer un sac pour l'élimination de déchets.



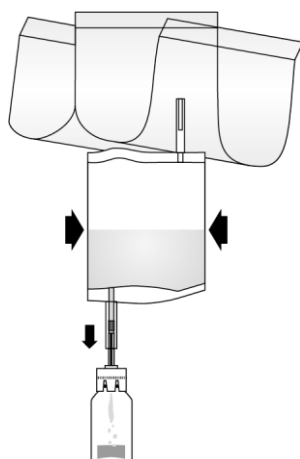
3. Poser le flacon de BCG-MEDAC sur une surface solide (par ex. une table) et bien enfoncer l'adaptateur du système d'instillation à la verticale sur le flacon de BCG-MEDAC. Faire tourner le flacon 2 fois complètement dans le même sens.



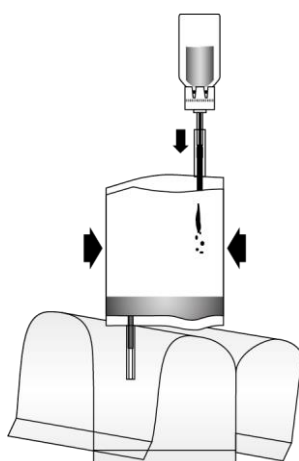
4. Rompre le mécanisme dans le tube de l'adaptateur en le courbant plusieurs fois vers l'avant et vers l'arrière. Ceci établit la connexion. Tenir le tube – et non le flacon – pendant ce processus !



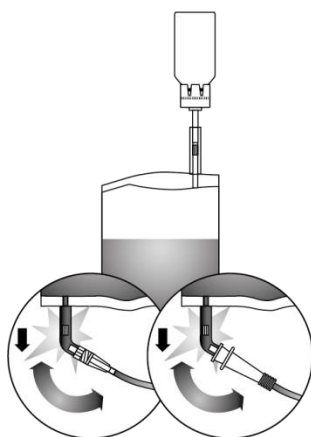
5. Pomper le liquide dans le flacon, mais ne pas remplir le flacon complètement. Si l'écoulement ne se fait pas, tourner à nouveau le flacon 2 fois complètement dans le même sens pour assurer que le septum est complètement transpercé. Répéter cette étape jusqu'à ce que le liquide s'écoule.



6. Renverser l'ensemble du système. Pomper de l'air à partir du système d'instillation jusque dans le flacon situé au-dessus et faire passer le BCG-MEDAC reconstitué dans le système d'instillation. Ne pas retirer le flacon.



7. Maintenir le système d'instillation en position verticale. Puis, retirer complètement la poche de protection. Connecter le cathéter au système d'instillation. Rompre le mécanisme de fermeture dans le tube en le courbant en faisant des allers-retours et instiller la suspension de BCG-MEDAC. A la fin de l'instillation, désobstruer le cathéter en y faisant passer de l'air. Continuer à comprimer le système d'instillation et le placer avec le cathéter dans le sac à déchets.



Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

**MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH**  
THEATERSTR. 6  
22880 WEDEL  
ALLEMAGNE

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 353 956 7 2 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur conique pour cathéter. Boîte de 1 avec cathéter.
- 34009 353 957 3 3 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur conique pour cathéter. Boîte de 3 avec cathéters.
- 34009 353 959 6 2 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur conique pour cathéter. Boîte de 5 avec cathéters.
- 34009 389 545 7 9 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur conique pour cathéter. Boîte de 6 avec cathéters.
- 34009 353 960 4 4 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur conique pour cathéter. Boîte de 1 sans cathéter.
- 34009 353 961 0 5 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur conique pour cathéter. Boîte de 3 sans cathéter.
- 34009 353 962 7 3 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur conique pour cathéter. Boîte de 5 sans cathéter.
- 34009 389 546 3 0 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur conique pour cathéter. Boîte de 6 sans cathéter.
- 34009 360 777 7 5 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur Luer-Lock pour cathéter. Boîte de 1 sans cathéter.

- 34009 362 774 5 8 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur Luer-Lock pour cathéter. Boîte de 3 sans cathéter.
- 34009 300 186 4 4 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur Luer-Lock pour cathéter. Boîte de 1 avec cathéter.
- 34009 300 186 5 1 : poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc et 50 ml de solvant dans une poche (PVC) avec connecteur et adaptateur Luer-Lock pour cathéter. Boîte de 3 avec cathéter.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 avril 2002

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

05/2022

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Prescription initiale hospitalière 6 mois et renouvellement réservés aux spécialistes en urologie ou en oncologie médicale.