

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BCG-medac, pó e veículo para suspensão intravesical

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, um frasco para injetáveis contém:

BCG (Bacilo de Calmette e Guérin) derivado de *Mycobacterium bovis*, estirpe RIVM, derivada da estirpe 1173-P2

.....2 x 10⁸ a 3 x 10⁹ unidades viáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e veículo para suspensão intravesical

Pó branco e incolor, solução límpida

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento do carcinoma não invasivo urotelial da bexiga:

- tratamento curativo do carcinoma in situ
- tratamento profilático em caso de recorrência de:
 - carcinoma urotelial limitado à mucosa:
 - Ta G1-G2 em caso de tumor multifocal e/ou recorrente
 - Ta G3
 - carcinoma urotelial na *lamina propria* mas não na musculatura da bexiga (T1)
 - carcinoma *in situ*

4.2 Posologia e modo de administração

O BCG-medac deve ser administrado apenas por médicos experientes nesta terapêutica.

BCG-medac destina-se a uma utilização via intravesical após reconstituição.

Para instruções acerca da reconstituição da suspensão de BCG-medac antes da administração, ver secção 6.6.

Posologia

Adultos e idosos

É necessário o conteúdo de um frasco para injetáveis, reconstituído e diluído como indicado, para uma instilação na bexiga.

Terapêutica de indução

A terapêutica com BCG deve ser iniciada cerca de 2 - 3 semanas após a ressecção transuretral (RTU) ou a biopsia da bexiga, e sem cateterização traumática, e deve ser repetida semanalmente durante

6 semanas. Deve ser posteriormente instituída uma terapêutica de manutenção, pelo menos em casos de tumores de risco médio e elevado. Os esquemas de terapêutica de manutenção são descritos abaixo.

Terapêutica de manutenção

Com base em estudos clínicos, é altamente recomendada uma terapêutica de manutenção após indução. O esquema de manutenção recomendado consiste em 3 instilações com intervalos de administração semanais administrados durante um período mínimo de 1 ano até 3 anos, nos meses 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36. Neste esquema são administradas até 27 instilações num período de três anos.

Embora a terapêutica de manutenção reduza a recorrência e possa reduzir a progressão, as reações adversas e o desconforto do tratamento podem superar os benefícios para alguns doentes. Portanto, a avaliação da relação benefício-risco e a consideração das preferências do doente são importantes antes de iniciar ou continuar o tratamento de manutenção. A necessidade de uma terapêutica de manutenção a cada 6 meses depois do primeiro ano de tratamento deve ser avaliada posteriormente com base na classificação do tumor e na resposta clínica.

População pediátrica

A segurança e eficácia de BCG-medac em crianças não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O doente não deve beber durante as 4 horas que antecedem a instilação e nas 2 horas que se seguem à mesma.

Um cateter uretral é introduzido na bexiga sob condições assépticas. Deve ser utilizada uma quantidade suficiente de lubrificante para reduzir as hipóteses de traumatismo a nível da mucosa urinária e, por conseguinte, o risco de complicações graves, assim como também para diminuir o desconforto inerente a este procedimento. A bexiga tem de estar vazia antes da instilação do BCG. A drenagem completa da bexiga após a algaliação reduz o lubrificante residual que pode ter chegado à bexiga antes da instilação de BCG-medac.

A introdução do BCG-medac na bexiga é feita através de um cateter e a baixa pressão. A suspensão instilada de BCG-medac deve permanecer na bexiga durante 2 horas, se possível. Durante este período de tempo, a suspensão deve ter o contacto suficiente com toda a superfície da mucosa da bexiga. Sendo assim, o doente deve movimentar-se o mais possível ou, no caso de um doente acamado, este deve ser virado de costas para de bruços e vice-versa a cada 15 minutos. Passadas as 2 horas, o doente deve eliminar a suspensão instilada numa posição sentada.

Recomenda-se uma hiperhidratação do doente durante 48 horas após cada instilação caso não exista nenhuma contra-indicação clínica específica.

Os doentes tratados com BCG-medac devem receber o folheto informativo e o cartão de alerta do doente.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

BCG-medac não deve ser utilizado em doentes imunodeprimidos ou indivíduos com deficiências imunológicas congénitas ou adquiridas, quer devido a doença concomitante (por ex., serologia positiva ao HIV, leucemia, linfoma), terapêutica oncológica (por ex., medicamentos citostáticos, radiação) ou terapêutica imunossupressora (por ex., corticosteroides).

BCG-medac não deve ser administrado a doentes com tuberculose ativa. O risco de tuberculose ativa tem de ser excluído por anamnese apropriada e, se adequado, por exames complementares de diagnóstico de acordo com as normas de orientação locais.

História clínica anterior de radioterapia da bexiga.

O tratamento com BCG-medac é contraindicado em mulheres durante o aleitamento (ver secção 4.6).

BCG-medac não deve ser instilado antes de terem decorrido 2 a 3 semanas após a RTU, uma biopsia vesical ou uma cateterização traumática.

Perfuração da bexiga que possa levar a um aumento do risco de infeções sistémicas graves (ver secção 4.4).

Infeção aguda das vias urinárias (ver secção 4.4). Leucocitúria isolada assintomática e bacteriúria assintomática não são contraindicadas na terapêutica intravesical com BCG-medac e não é necessária uma profilaxia com antibióticos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

BCG-medac não deve ser utilizado para administração por via subcutânea, intradérmica, intramuscular ou intravenosa ou para vacinação.

Tratamento de sintomas, sinais ou síndromes

Ver secção 4.8.

Precauções de manuseamento

BCG-medac não deve ser manipulado nem na mesma divisão nem pelo mesmo pessoal de preparação de medicamentos citotóxicos para administração intravenosa. BCG-medac não deve ser manipulado por uma pessoa com imunodeficiência bem conhecida. Deve evitar-se o contacto de BCG-medac com a pele e mucosas. A contaminação pode causar uma reação de hipersensibilidade ou infeção da área afetada.

Derrame de BCG-medac

O derrame da suspensão de BCG-medac deve ser tratado com um desinfetante com atividade comprovada contra as micobactérias. O derrame na pele deve ser tratado com um desinfetante apropriado.

Higiene geral do paciente

É recomendado lavar as mãos e a zona genital depois da micção. Isto aplica-se especialmente às primeiras micções após a instilação do BCG. Em caso de contaminação de lesões cutâneas, é recomendada a utilização de um desinfetante apropriado.

Testes à tuberculina

Testes cutâneos

O tratamento intravesical com BCG-medac pode induzir uma sensibilidade à tuberculina e complicação subsequente na interpretação dos testes cutâneos à tuberculina para diagnóstico de infeção micobacteriana. Deste modo, a reatividade à tuberculina deve ser efetuada antes da administração de BCG-medac.

Deteção do Bacilo de Calmette e Guérin

Os médicos devem estar cientes de que os resultados negativos da cultura de uma amostra para biopsia e dos testes não excluem uma infecção sistémica por BCG. Em vários casos, a deteção do bacilo não foi bem-sucedida, apesar de o doente experienciar uma infecção sistémica por BCG. Os métodos disponíveis (microscopia, PCR e/ou culturas e/ou uma deteção de histologia compatível com tuberculose) não são fiáveis.

Infeções/reações sistémicas graves ao BCG

Uma instilação traumática pode provocar acontecimentos septicémicos por BCG com possível choque séptico e uma situação potencialmente fatal. Para opções de tratamento, ver secção 4.8.

Deve ser excluída qualquer infecção no trato urinário antes de cada instilação do BCG na bexiga (uma inflamação da membrana mucosa da bexiga pode aumentar o risco de disseminação hematológica do BCG). Se for diagnosticada uma infecção no trato urinário durante a terapêutica com BCG, a terapêutica deve ser interrompida até que a análise da urina normalize e que seja concluída a terapêutica com antibióticos.

Tem de ser considerada a possibilidade de infeções sistémicas graves por BCG com a necessidade de terapêutica antituberculosa antes do início da terapêutica com BCG, especialmente nos doentes idosos (ver Doentes idosos) e nos doentes com compromisso hepático.

Foram notificadas infeções/reações sistémicas graves ao BCG em menos de 5% da população do estudo. Para sinais e sintomas, consultar a secção 4.8.

Em caso de suspeita de uma infecção sistémica, deve ser consultado um médico especializado em doenças infecciosas. Uma infecção por BCG pode ser potencialmente fatal. Para mais informações, consultar a secção 4.8.

Ao contrário das infeções sistémicas, a síndrome de Reiter apresenta-se como uma reação principalmente imunomediada, que não é necessariamente causada por BCG disseminado, mas também pode ser despoletada por BCG apenas localizado no trato urinário.

Febre ou hematúria macroscópica

O tratamento deve ser adiado até resolução de febre concomitante ou hematúria macroscópica.

Baixa capacidade da bexiga

O risco de contratura da bexiga pode aumentar em doentes com baixa capacidade da bexiga.

HLA-B27

Os doentes com HLA-B27 positivo podem ter aumento de ocorrência de artrite reacional ou síndrome de Reiter.

Reativação de infeções latentes por BCG (incluindo diagnóstico tardio)

Houve notificações de casos únicos em que a bactéria do BCG persistiu no corpo durante vários anos. Essas infeções latentes por BCG podem reativar-se anos depois da infeção inicial, manifestando-se como pneumonite granulomatosa, abscessos, aneurismas infetados e infeção de um implante, de um enxerto ou do tecido circundante.

O doente tem de ser consciencializado para a possibilidade de uma reativação tardia de infeções latentes por BCG e instruído sobre as ações a tomar, caso ocorram sintomas tais como febre ou perda de peso com origem desconhecida.

Em caso de suspeita de reativação de uma infeção latente por BCG, deve ser consultado um especializado em doenças infecciosas.

Doentes idosos

A administração de BCG em doentes idosos não é contraindicada. No entanto, o risco de uma infeção/reação sistémica ao BCG deve ser considerado antes da primeira administração. Os doentes idosos podem sofrer de compromisso renal ou hepático, o que pode ter influência no tratamento com medicamentos antituberculosos, em caso de infeção/reação sistémica grave ao BCG. Também deve ser tida uma precaução especial no caso de doentes idosos com um estado de saúde geral debilitado.

Gravidez

BCG-medac não é recomendado durante a gravidez (ver secção 4.6).

Doentes com contacto com pessoas imunodeficientes

Os doentes tratados com BCG-medac devem aplicar medidas higiénicas adequadas, caso estejam em contacto com doentes imunodeficientes. *M. bovis* é menos patogénica do que *M. tuberculosis* e ainda não foi notificada qualquer transmissão entre seres humanos, embora a hipótese não possa ser excluída, especialmente no caso de doentes imunodeficientes.

Transmissão sexual

Até à data não há registo de transmissão sexual de BCG, embora se recomende o uso de preservativo durante as relações sexuais por uma semana após a terapêutica com BCG.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As bactérias BCG são sensíveis a medicamentos antituberculosos (por. ex. etambutol, estreptomicina, ácido p-aminosalicílico [PAS], isoniazida [INH] e rifampicina), antibióticos e antissépticos. Foi descrita uma resistência à pirazinamida e à cicloserina.

Deve ser evitada a administração em simultâneo de agentes antituberculosos e antibióticos, como fluoroquinolonas, doxiciclina ou gentamicina, durante a terapêutica por instilação intravesical de BCG, devido à sensibilidade do BCG a esses medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do BCG em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Não foram efetuados estudos em animais sobre a função reprodutora. BCG-medac não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção do BCG/metabolitos no leite humano. BCG-medac é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Verificou-se que o BCG tem efeitos adversos sobre a espermatogénese e pode causar oligospermia ou azoospermia. Estudos em animais sugerem que estes efeitos podem ser transitórios e reversíveis. Contudo, os homens devem obter aconselhamento sobre a possibilidade de conservação de espermatozoides antes do início da terapêutica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os sintomas locais e sistêmicos durante a terapêutica com BCG-medac podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são listados abaixo por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências abaixo são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Frequência e efeitos indesejáveis
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Cistite e reações inflamatórias (granuloma) da bexiga, prostatite granulomatosa assintomática <u>Pouco frequentes</u> Infeção das vias urinárias, orquite, epididimite, prostatite granulomatosa sintomática, reação/infeção sistêmica grave pelo BCG, sépsis por BCG, pneumonite miliar, abscesso cutâneo, síndrome de Reiter (conjuntivite, oligoartrite assimétrica e cistite) <u>Raros</u> Infeção vascular (ex., aneurisma infetado), abscesso renal <u>Muito raros</u> Infeção pelo BCG de implantes e do tecido circundante (ex., infeção de enxertos aórticos, desfibriladores cardíacos, artroplastia da anca ou joelho), infeção de gânglios linfáticos regionais, osteomielite, infeção da medula óssea, peritonite, abscesso do psoas, infeção da glândula do pênis, orquite ou epididimite resistente à terapêutica antituberculosa
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Pouco frequentes</u> Citopenia, anemia <u>Muito raros</u> Linfadenite cervical <u>Desconhecido</u> Síndrome hemofagocítica
Doenças do sistema imunitário	<u>Muito frequentes</u> Reação sistêmica transitória ao BCG (febre $< 38,5$ °C, sintomas de tipo gripal incluindo mal-estar, febre, arrepios, desconforto geral, mialgia) <u>Muito raros</u> Reação de hipersensibilidade (ex., edema das pálpebras, tosse)
Afeções oculares	<u>Muito raros</u> Corioretinite, conjuntivite, uveíte
Vasculopatias	<u>Muito raros</u> Fístula vascular
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Pouco frequentes</u> Granuloma pulmonar

Classe de sistemas de órgãos	Frequência e efeitos indesejáveis
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Náuseas <u>Frequentes</u> Diarreia <u>Muito raros</u> Vômitos, fístula intestinal
Afeções hepatobiliares	<u>Pouco frequentes</u> Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Pouco frequentes</u> Exantema cutâneo
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Frequentes</u> Mialgia <u>Pouco frequentes</u> Artrite, artralgia
Doenças renais e urinárias	<u>Muito frequentes</u> Micção frequente com desconforto e dor <u>Frequentes</u> Incontinência urinária <u>Pouco frequentes</u> Hematúria macroscópica, retenção vesical, obstrução das vias urinária, bexiga contraída <u>Desconhecido</u> Insuficiência renal, pielonefrite, nefrite (incluindo nefrite tubulointersticial, nefrite intersticial e glomerulonefrite)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Desconhecido</u> Perturbações genitais (ex., dor vaginal, dispareunia), oligospermia, azoospermia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Frequentes</u> Febre > 38,5 °C <u>Pouco frequentes</u> Hipotensão <u>Muito raros</u> Edema periférico

As reações adversas do tratamento pelo BCG são frequentes, mas geralmente ligeiras e transitórias. As reações adversas aumentam usualmente com o número de instilações de BCG.

Pode ocorrer mialgia em casos frequentes e, em casos pouco frequentes, artrite/artralgias e exantema cutâneo. A maioria dos casos de artrite, artralgias e exantema cutâneo é devida a reações de hipersensibilidade do doente ao BCG. Nalguns casos, pode ser necessário interromper a administração de BCG-medac.

Reações adversas locais

Desconforto e dor durante a micção e micção frequente ocorrem em até 90 % dos doentes. A cistite e a reação inflamatória (granuloma) podem constituir uma parte essencial da atividade antitumoral. Outras reações adversas localizadas observadas de forma pouco frequente: hematúria macroscópica, infecção das vias urinárias, retração vesical, obstrução urinária, contratura vesical, prostatite granulomatosa sintomática, orquite e epididimite. O abscesso renal é raramente observado. Além disso, podem ocorrer perturbações genitais (ex., dor vaginal, dispareunia) com frequência desconhecida.

Reação sistêmica transitória ao BCG

Podem ocorrer febre baixa, sintomas de tipo gripal e desconforto geral. Estes sintomas desaparecem normalmente ao fim de 24 - 48 horas e devem ser controlados através de um tratamento sintomático normalizado. Estas reações são sinais do início de uma reação imunitária. Todos os doentes que recebem o medicamento devem ser cuidadosamente monitorizados e aconselhados a comunicar todas as incidências de febre e de outros acontecimentos que se desenvolvam fora das vias urinárias.

Infeções/reações adversas sistémicas graves

Distinguir uma infeção por BCG de uma reação imunológica ao BCG constitui um desafio, uma vez que os sintomas são muito semelhantes no início. Ao contrário disto, uma reação sistémica transitória ao BCG é uma reação adversa muito frequente que tem de ser diferenciada.

No início, os sinais e sintomas clínicos de uma infeção/reação ao BCG são febre > 39,5 °C durante, pelo menos, 12 horas, febre > 38,5 °C durante, pelo menos, 48 horas e agravamento do estado geral. Os sinais típicos de uma infeção são o desenvolvimento de pneumonia miliar, hepatite granulomatosa, irregularidades no teste da função hepática (especialmente um aumento na fosfatase alcalina) e disfunção orgânica (que não do trato genitourinário) com inflamação granulomatosa à biopsia com o passar do tempo.

Em caso de suspeita de uma infeção sistémica, deve ser consultado um médico especializado em doenças infecciosas. Uma infeção por BCG pode ser potencialmente fatal.

Apesar dos sintomas de uma infeção sistémica por BCG não diferirem da tuberculose, o doente não precisa de ser isolado, porque *M. Bovis* é menos patogénica para os seres humanos do que *M. tuberculosis*.

Nos casos de reativação de infeções latentes, os doentes apresentam normalmente sintomas como febre e perda de peso com origem desconhecida. Diversas notificações de casos demonstram que o diagnóstico é desafiante, uma vez que os sintomas variam e os médicos não suspeitam de uma relação causal com a infeção por BCG.

Um diagnóstico correto e precoce e, conseqüentemente, um tratamento adequado são importantes para o resultado final, especialmente no caso de doentes idosos ou debilitados, para evitar conseqüências fatais. **Tenha em consideração que se encontra disponível um cartão de alerta do doente com informações sobre este tema, que deve ser entregue ao paciente (ver também secção 4.4).**

Em caso de suspeita de reativação de uma infeção latente por BCG, deve ser consultado um médico especializado em doenças infecciosas.

Pode ser recomendado o uso adicional de corticosteroides em caso de sepsia, reações granulomatosas (pulmões ou fígado) e outras reações imunomediadas, como conjuntivite, artrite ou síndrome de Reiter.

Recomendações de tratamento, ver tabela abaixo.

Tratamento de sintomas, sinais e síndromes	
Sintomas, sinais e síndromes	Tratamento
1) Sintomas de irritação vesical de duração inferior a 48 horas	<i>Tratamento sintomático</i>
2) Sintomas de irritação vesical de duração superior ou igual a 48 horas	Interromper a terapêutica com BCG-medac e iniciar tratamento com quinolonas. Se não for observada resolução completa após 10 dias, administrar isoniazida* durante 3 meses. Em caso de tratamento antituberculoso, a terapêutica com BCG-medac deve ser definitivamente interrompida.
3) Infeção bacteriana concomitante do trato urinário	Adiar a terapêutica com BCG-medac até que a análise da urina normalize e que seja concluído o tratamento com antibióticos.

Tratamento de sintomas, sinais e síndromes	
Sintomas, sinais e síndromes	Tratamento
4) Outros efeitos genitourinários indesejáveis: prostatite granulomatosa sintomática, epididimite e orquite, obstrução uretral e abscesso renal	Interromper a terapêutica com BCG-medac. Administrar isoniazida* e rifampicina*, durante 3 a 6 meses conforme a gravidade. Em caso de tratamento antituberculoso, a terapêutica com BCG-medac deve ser definitivamente interrompida.
5) Febre abaixo de 38,5 °C de duração inferior a 48 horas	Tratamento sintomático com paracetamol.
6) Erupção cutânea, artralgias ou artrite ou síndrome de Reiter	Interromper a terapêutica com BCG-medac. Considerar a marcação de uma consulta com um especialista em doenças infecciosas. Administrar fármacos anti-histamínicos ou anti-inflamatórios não esteroides. Uma terapêutica com cortisona deve ser considerada em caso de uma reação imunomediada. Caso não haja resposta, administrar isoniazida* durante 3 meses. Em caso de tratamento antituberculoso, a terapêutica com BCG-medac deve ser definitivamente interrompida.
7) Infecção/reação sistémica ao BCG** sem sinais de choque séptico	Interromper definitivamente a terapêutica com BCG-medac. Considerar a marcação de uma consulta com um especialista em doenças infecciosas. Administrar uma terapêutica tripla com fármacos antituberculosos* durante 6 meses e uma terapêutica com corticosteroides em dose baixa.
8) Infecção/reação sistémica ao BCG com sinais de choque séptico	Interromper definitivamente a terapêutica com BCG-medac. Administrar imediatamente uma terapêutica tripla antituberculosa* em combinação com corticosteroides de ação rápida em dose elevada. Solicitar a opinião de um especialista em doenças infecciosas.

* Atenção: As bactérias BCG são sensíveis a todos os medicamentos antituberculosos utilizados atualmente, exceto à pirazinamida. Se for necessária uma terapêutica antituberculosa tripla, a combinação geralmente recomendada é a de isoniazida, rifampicina e etambutol.

** ver definição acima

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

É pouco provável que surjam casos de sobredosagem uma vez que um frasco para injetáveis de BCG-medac corresponde a uma dose.

Não existem dados que indiquem que uma sobredosagem possa levar a quaisquer outros sintomas para além dos efeitos indesejáveis descritos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Outros imunoestimulantes, código ATC: L03AX03

BCG-medac é uma suspensão liofilizada de bactérias vivas do Bacilo de Calmette e Guérin com um baixo potencial infeccioso, derivadas do *Mycobacterium bovis*, estirpe RIVM.

Mecanismo de ação

BCG-medac estimula o sistema imunitário e tem atividade antitumoral. Existem estudos que sugerem que o BCG atua como um imunopotenciador inespecífico através, não de um só mecanismo de ação, mas de uma variedade de ações que envolvem células do sistema imunitário. O BCG exerce um efeito estimulante no baço, estimula a função macrófaga no baço e ativa as células NK (*natural killer*). A instilação de BCG estimula o aumento dos granulócitos, monócitos/macrófagos e linfócitos T, indicando uma ativação local do sistema imunitário. As citocinas IL1, IL2, IL6 e TNF α sofrem também um aumento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A maior parte dos bacilos é excretada na urina nas primeiras horas após a instilação. Ainda se desconhece se as micobactérias conseguem atravessar a parede urotelial íntegra. Foram notificados casos isolados nos quais bactérias do BCG persistiram nas vias urinárias durante mais de 16 meses (ver secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A estirpe RIVM de BCG foi testada em vários tipos de animais, quanto à toxicidade, propriedades imunoestimulantes e atividade antitumoral. Doses elevadas de BCG causaram atraso no peso em murganhos, sendo também observadas perturbações hepáticas. A injeção intravenosa em coelhos mostrou ser pirogénica. Instilações repetidas em cobaias induziram reações inflamatórias na parede da bexiga. A doses elevadas ocorreram lesões granulomatosas no fígado e no pulmão como reações adversas indesejáveis. A aplicação intravesical em cães evidenciou lesões mecânicas mínimas no urotélio, enquanto não foram observados sinais de inflamação ativa no estroma suburotelial. Não foram efetuados estudos de mutagenicidade, carcinomutagenicidade ou sobre a função reprodutora.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó: poligelina, glucose anidra, polissorbato 80.
Solvente: cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

BCG-medac é incompatível com soluções hipotónicas e hipertónicas.

6.3 Prazo de validade

2 anos ou 3 anos, quando o número de unidades viáveis na libertação for maior que 5×10^8 ufc/frasco para injetáveis (unidades formadoras de colónias/frasco para injetáveis), em qualquer caso não superior a 4 anos a partir da data da colheita.

O medicamento deve ser utilizado de imediato após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha de borracha + 50 ml de solvente num saco (PVC) com uma peça conectora e um adaptador para cateter (adaptador cónico ou adaptador Luer-Lock).

Apresentações (adaptador cónico): 1, 3, 5, ou 6 com/sem cateter.

Apresentações (adaptador Luer-Lock): 1 ou 3 com/sem cateter.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

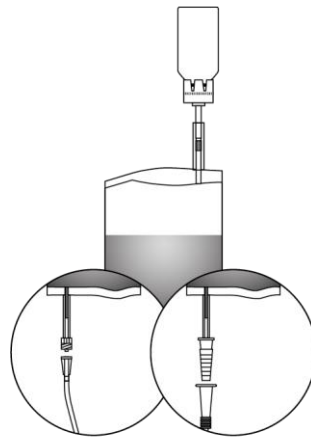
Instruções de utilização e manuseamento

A introdução do cateter deve ser efetuada cuidadosamente para evitar lesões do epitélio as quais podem dar origem ao desenvolvimento de uma infeção sistémica pelo BCG. É recomendada a utilização de um lubrificante para minimizar o risco de cateterização traumática e diminuir o desconforto do doente. As mulheres poderão necessitar de uma menor quantidade de lubrificante do que os homens. A drenagem da bexiga após a algaliação reduz o lubrificante residual antes da aplicação de BCG.

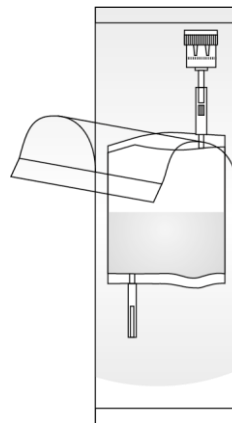
Antes de ser utilizado, o medicamento tem que ser ressuscitado em condições assépticas com uma solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %) (ver adiante). Agitar suavemente a suspensão com movimentos circulares antes da sua utilização. Evitar o contacto de BCG-medac com a pele. Recomenda-se o uso de luvas.

Partículas macroscópicas visíveis não afetam a eficácia e a segurança do medicamento.

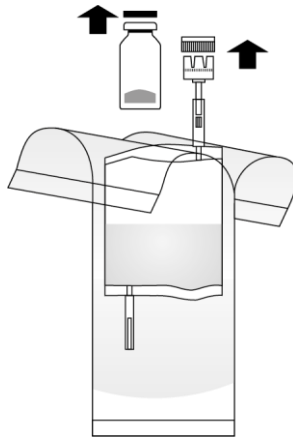
As instruções de manuseamento seguintes aplicam-se ao sistema com um adaptador cónico ou do tipo Luer-Lock.



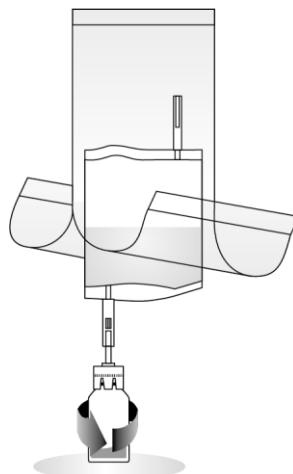
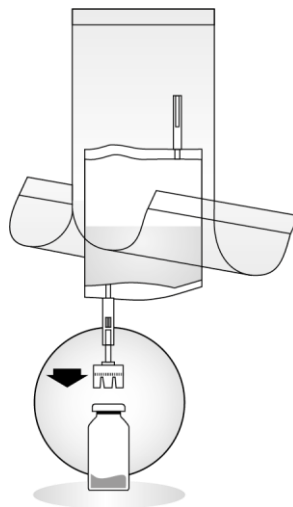
1. Abrir o saco de proteção sem removê-lo completamente. Desta forma a ponta do sistema de instilação é protegida da contaminação até ao último minuto.



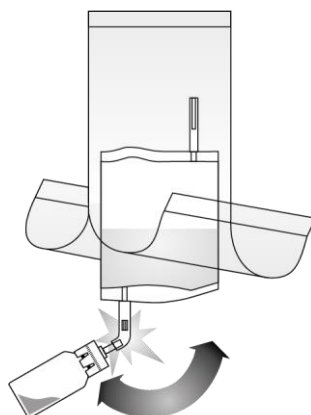
2. Remover as cápsulas de fecho do frasco para injetáveis e do sistema de instilação. Recolhê-las num saco.



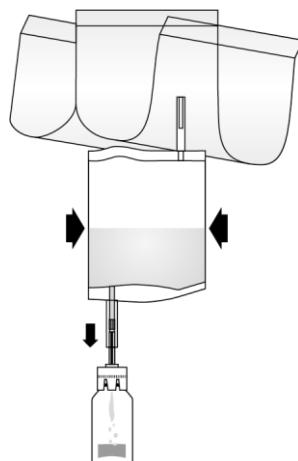
3. Coloque o frasco para injetáveis de BCG-medac sobre uma superfície sólida (por exemplo, uma mesa) e pressione o adaptador do sistema de instilação na vertical e firmemente sobre o frasco para injetáveis de BCG-medac. Rode o frasco para injetáveis 2 vezes completas na mesma direção.



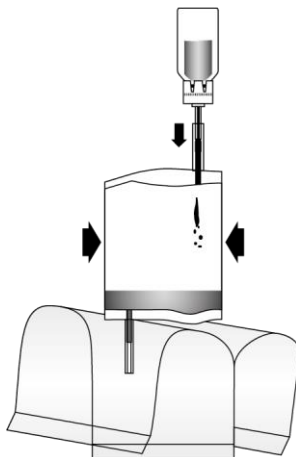
4. Quebrar abrindo o mecanismo no tubo do adaptador dobrando repetidas para trás e para a frente. Deste modo estabelece-se a ligação. Segurar no tubo e não no frasco para injetáveis durante este procedimento.



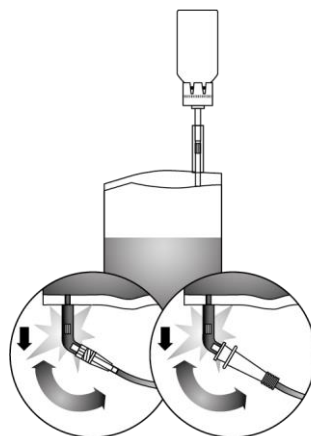
5. Transferir o líquido para o frasco para injetáveis, mas não encha totalmente o frasco para injetáveis. Se não houver fluxo de líquido, vire novamente o frasco para injetáveis 2 vezes completas na mesma direção para assegurar que o septo está completamente penetrado. Repetir este passo até o fluxo do líquido ser possível.



- Inverter todo o sistema combinado. Bombear ar do sistema de instilação para o frasco para injetáveis no topo e transferir BCG-medac reconstituído para o sistema de instilação. Não remover o frasco para injetáveis.



- Manter o sistema de instilação numa posição vertical. Remover completamente o saco de proteção. Unir o cateter ao sistema de instilação. Abrir o mecanismo de fecho no tubo dobrando para a frente e para trás e instilar a suspensão de BCG-medac na bexiga do doente. No fim da instilação, libertar o cateter por pressão do ar. Manter o sistema de instilação apertado e colocá-lo juntamente com o cateter no saco de recolha.



Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Com adaptador cónico com ou sem cateter

Nº de registo: 3839388 - 1 Frasco para injetáveis, 2×10^8 - 3×10^9 UFC RIVM BCG, Vidro tipo I +
1 Saco, 50 ml de solvente, PVC

Nº de registo: 3839487 - 3 Frascos para injetáveis, 2×10^8 - 3×10^9 UFC RIVM BCG, Vidro tipo I +
3 Saco, 50 ml de solvente, PVC

Nº de registo: 3839586 - 5 Frascos para injetáveis, 2×10^8 - 3×10^9 UFC RIVM BCG, Vidro tipo I +
5 Saco, 50 ml de solvente, PVC

Nº de registo: 5240353 - 6 Frascos para injetáveis, 2×10^8 - 3×10^9 UFC RIVM BCG, Vidro tipo I +
6 Saco, 50 ml de solvente, PVC

Com adaptador Luer-Lock com ou sem cateter

Nº de registo: 4328480 - 1 Frasco para injetáveis, 2×10^8 - 3×10^9 UFC RIVM BCG, Vidro tipo I +
1 Saco, 50 ml de solvente, PVC

Nº de registo: 5011382 - 3 Frascos para injetáveis, 2×10^8 - 3×10^9 UFC RIVM BCG, Vidro tipo I +
3 Saco, 50 ml de solvente, PVC

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08 janeiro 2002

Data da última renovação: 31 dezembro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Maio de 2022

11. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.