

# Bula Completa – Imuno BCG®

---

Mycobacterium bovis BCG

Bacilo de Calmette Guérin

Cepa Moreau Rio de Janeiro

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

O IMUNO BCG é apresentado em caixas com 1 e 2 ampolas âmbar contendo 40 mg de BCG liofilizado (nº de bacilos vivos superior a  $2,0 \times 10^6$  UFC/mg de BCG).

Administrar exclusivamente por via intravesical.

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### Composição

Cada ampola de IMUNO BCG contém:

Bacilo de Calmette Guérin, cepa Moreau Rio de Janeiro 40,0 mg

Glutamato de Sódio 53,0 mg

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O IMUNO BCG atua no câncer superficial de bexiga através de mecanismo imunobiológico do tipo celular.

### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

O IMUNO BCG é indicado para o tratamento do câncer de bexiga superficial.

### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O IMUNO BCG é contra indicado para pacientes com deficiência imunológica, inclusive para pacientes que estejam fazendo uso de medicamento imunossupressores, para os que apresentam suspeita de tuberculose ativa confirmada ou suspeita e gestantes.

## ADVERTÊNCIAS

INFORME A SEU MÉDICO SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

INFORME AO MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

## PRECAUÇÕES

CONSERVAR A VACINA BCG ENTRE +2° C e +8° C E AO ABRIGO DA LUZ.

### COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

## ASPECTO FÍSICO

Pó liofilizado

## CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Veja aspecto físico.

## DOSAGEM

A dose normal é de 2 ampolas de IMUNO BCG ressuspensas em 50 ml de solução fisiológica estéril, sem preservativo.

## COMO USAR

Este medicamento só deve ser prescrito e administrado por médico com conhecimento específico de doenças oncológicas.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO, PARA OS MEDICAMENTOS VENDIDOS SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO

## QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Reações transitórias leves a moderadas: As reações descritas abaixo são geralmente leve a moderadas, normalmente não durando mais que 2 dias, e acredita-se que seja o resultado de uma resposta imune positiva ao BCG. Efeitos colaterais locais tais como disúria, frequência urinária aumentada, cistite e hematúria são comuns. Reações sistêmicas tais como febre e calafrios podem ocorrer em um número significativo de casos, e mal estar e mialgia também podem ocorrer.

Efeitos colaterais raros e incomuns: As complicações relacionadas são raramente observadas, ocorrendo mais frequentemente após 3 ou mais instilações, ou relacionadas ao regime de manutenção. Febre acima de 39°C, que não desaparece 24-48 horas após o paciente receber líquidos e antipiréticos, e/ou um período com mal estar e febre, durante o qual os sintomas aumentam, podem indicar uma infecção sistêmica. Uma infecção sistêmica por BCG pode ser uma complicação com risco de vida.

Imunoterapia com BCG deve ser descontinuada até uma infecção sistêmica ter sido excluída. A imunoterapia pode ser reinstituída com cuidado, se necessário. Reações alérgicas tais como artralgia, mialgia ou rash, ocorrem em muito poucos pacientes. Hematúria macroscópica, contração da bexiga ou obstruções uretrais temporárias também são complicações raras. Infecções localizadas por BCG, tais como prostatites ou epidídimo-orquites ou reações sistêmicas (incluindo hepatite ou pneumonia) são extremamente raras, mas necessitam interrupção imediata da imunoterapia e consulta a um especialista em doenças infecciosas para tratamento com terapia antituberculose.

## O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Não é de relevância os casos de superdosagem.

## ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O IMUNO BCG deve ser conservado entre +2°C e +8°C e ao abrigo da luz antes e após a sua reconstituição, sendo que ao ser reconstituído o prazo máximo para a sua utilização é de 4 horas. O prazo de validade está indicado na embalagem e deve ser respeitado rigorosamente.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DA ÁREA DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A despeito do grande esforço científico de vários grupos, a maior parte dos mecanismos de ação do BCG no câncer superficial de bexiga ainda não está esclarecido. Vários mecanismos provavelmente fazem parte deste processo. Com a finalidade de apresentar o composto ao sistema imune do paciente, a ligação do BCG à fibronectina na bexiga parece ter papel importante, mas outras substâncias também podem atuar. São fatores de alta relevância os mecanismos não imunológicos, ilustrados pela resposta inflamatória marcante, e imunológico dos tipos humoral e celular mediados por linfócito-T e linfocina .

Um estudo de Ratliff et al sugeriu que uma etapa indispensável na mediação do efeito antitumoral de BCG é a ligação dos organismos de BCG a da matriz em locais de rompimento urotelial. A fibronectina é encontrada em uma forma solúvel no plasma e outros fluidos orgânicos, e em uma forma insolúvel (matriz) em superfícies celulares, membranas e matrizes extracelulares. Investigações anteriores pelo mesmo grupo demonstraram que o pré-tratamento de BCG com fibronectina solúvel previne a ligação do BCG à fibronectina matriz exposta na parede da bexiga murina, após o rompimento da mucosa. A inibição da ligação do BCG intravesical resultou na perda de atividade antitumoral.

O diluente usado para suspender o IMUNO BCG apresenta um efeito “in vitro” na capacidade de ligação para fibronexão solúvel e matriz.

Estes estudos demonstraram que a solução fisiológica utilizada para resuspensão do produto e o tempo de retenção de 2 horas na instilação, são fatores essenciais para a ligação do BCG a fibronectina matrix.

Farmacocinética

Poucos estudos em animais e humanos foram realizados com a finalidade de documentar a absorção, distribuição biotransformação ou excreção de BCG. Estudos realizados em humanos estão descritos a seguir:

A injeção de BCG marcada com <sup>32</sup>P parenteralmente em indivíduos humanos demonstraram que BCG alcançou rapidamente os nódulos linfáticos de drenagem, depois as glândulas retroperitoneais, baço, pulmões, rim e fígado, nesta ordem.

Granulomas foram encontrados no fígado (10 casos), pulmões (6 casos), nódulos linfáticos (2 casos), baço (2 casos) e rins (2 casos) em 13 dos 20 indivíduos humanos vacinados com BCG por via intradérmica, em 6 semanas mas não mais que 40 meses após vacinação. Em crianças que receberam vacina BCG por métodos oral ou escarificação, granulomas foram encontrados 2-5 meses, mas não 7 meses após vacinação, no fígado durante biópsia para outros propósitos.

BCG fresco foi injetado i.v. experimentalmente em 10 pacientes como um possível imunoestimulante contra câncer. Culturas de câncer retiradas uma hora após injeção foram negativas para Mycobacterium bovis.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

IMUNO BCG apresenta eficácia em 70% dos pacientes tratados.

#### INDICAÇÕES

Tratamento de carcinoma urotelial plano primário/recorrente “in situ” da bexiga. Adjuvante de tratamento após ressecção de carcinoma urotelial superficial da bexiga primário ou recorrente estágio TA T1 grau 1, 2 ou 3.

#### CONTRA-INDICAÇÕES

IMUNO BCG nunca deve ser administrado para, ou manipulado por, pessoas com imunodeficiências congênita ou adquirida, ou pessoas atualmente em tratamento com drogas imunossupressoras.

Tuberculose ativa clinicamente verificada ou suspeita é também uma contra-indicação absoluta para o tratamento. Imunoterapia com IMUNO BCG deve ser suspensa em pacientes com uma infecção no trato urinário, ou febre inexplicada, até uma cultura de urina negativa ser obtida, e o tratamento com antibióticos e/ou anti-sépticos ter cessado.

O tratamento com IMUNO BCG deve ser interrompido no mínimo em 7-14 dias após a ocorrência de trauma do urotélio, devido a biópsia de bexiga, ressecção trans-uretral, cateterização traumática, ou lesão de bexiga, pois tratamento com BCG após os procedimentos invasivos acima pode resultar em infecção sistêmica por BCG.

O uso de IMUNO BCG deve ser evitado na gravidez ou durante a lactação pois não existem dados disponíveis .

#### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Ressuspender 2 ampolas de IMUNO BCG em 50 ml de solução fisiológica (NaCl 0,9% ) sem preservativo, em uma área estéril usando técnica asséptica durante todo procedimento. Proceder a reconstituição de cada ampola de IMUNO BCG da seguinte maneira:

1 – Bater levemente a ampola para que o líófilo se deposite no fundo da ampola; 2 – Limpar o local de abertura da ampola com uma gaze ou algodão umedecido em álcool; 3 – Verificar se o local de abertura está seco. Envolver a ampola com o saco plástico que a acompanha, quebrando-a no ponto de ruptura; 4 – Retirar o plástico lentamente, a fim de permitir que o ar penetre na ampola gradualmente.

Injetar lentamente pela parede da ampola 2 gotas do diluente, com uma seringa estéril descartável, a fim de umedecer o líófilo. Em seguida, adicionar um pouco mais do diluente, agitando lentamente até obter uma suspensão homogênea. Por fim, injetar lentamente o restante do diluente ( 2-3 ml.). EVITAR AGITAÇÃO VIGOROSA.

Transferir os conteúdos das 2 ampolas para uma seringa estéril e descartável de 50 ml. Adicionar um volume de solução fisiológica estéril, até o volume total de 50 ml. A suspensão deve ser homogênea e levemente opaca.

Após a reconstituição do IMUNO BCG conservar de 2 a 8° C e não expor a luz, sendo que a suspensão deve ser usada o mais rápido possível (prazo máximo para a sua utilização é de 4 h).

Instilar 50 ml de suspensão de IMUNO BCG assépticamente, através de sonda uretral, lentamente na bexiga vazia, tomando-se cuidado para nunca forçar o fluxo. No fim da instilação, a sonda uretral é removida, e o paciente é instruído para reter a suspensão na bexiga por 2 horas. Afim de garantir a maior eficiência do medicamento, procurar manter repouso pelo período de 15 minutos em cada uma das posições (bruços, costas, lado esquerdo, lado direito). Restrição de ingestão de fluido 3-6 horas antes da instilação pode ser recomendada para pacientes com capacidade

limitada da bexiga. Como IMUNO BCG não é um material de risco biológico, a suspensão pode ser expurgada normalmente, não sendo necessárias precauções especiais.

A inserção asséptica da sonda deve ser realizada sem trauma para evitar dano à superfície da bexiga e urotélio.

#### POSOLOGIA

A dose requerida de IMUNO BCG (dose normal = 80 mg = 2 ampolas reconstituídas) é ressuspensa em 50 ml de solução fisiológica estéril (NaCl 0,9%) sem preservativo.

O tempo de tratamento pode variar de 8 a 12 semanas dependendo do esquema indicado pelo médico.

#### ADVERTÊNCIAS

O tratamento com IMUNO BCG deve ser interrompido no mínimo em 7-14 dias após trauma de urotélio, devido a biópsia de bexiga, ressecção trans-uretral, cateterização traumática, ou lesão de bexiga, pois tratamento com BCG após os procedimentos invasivos acima pode resultar em infecção sistêmica por BCG.

Para pacientes com risco de infecção por HIV é recomendado a realização do teste de HIV antes de iniciar o tratamento com IMUNO BCG.

#### USO EM IDOSO, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Não é recomendado o seu uso em gestantes e durante a lactação por não haver dados sobre o efeito no feto ou excreção no leite humano. O IMUNO BCG não pode ser administrado em pacientes com deficiência imunológica.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

IMUNO BCG é sensível à quimioterapia antituberculose comumente usada tal como: estreptomina, ácido paraminossalicílico, isoniazida, rifampicina e etambutol. Estudos de interação além dos relacionados acima não foram realizados.

#### CUIDADOS QUANTO A ADMINISTRAÇÃO

Não deve ser administrado por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular devido aos riscos de ocorrência de eventos adversos graves.

#### REAÇÕES ADVERSAS

Reações transitórias leves a moderadas: As reações descritas abaixo são geralmente leve a moderadas, normalmente não durando mais que 2 dias, e acredita-se que seja o resultado de uma resposta imune positiva ao BCG. Efeitos colaterais locais tais como disúria, frequência urinária aumentada, cistite e hematúria são comuns. Reações sistêmicas tais como febre e calafrios podem ocorrer em um número significativo de casos, e mal estar e mialgia também podem ocorrer.

Antipiréticos, líquidos e/ou analgésicos podem ser usados para tratamento desses sintomas. Efeitos colaterais moderados também podem ser tratados profilaticamente com 300 mg de isoniazida por 3 dias.

Efeitos colaterais raros e incomuns: As complicações relacionadas são raramente observadas, ocorrendo mais frequentemente após 3 ou mais instilações, ou relacionadas ao regime de manutenção. Febre acima de 39°C, que não desaparece após 24-48 horas após o paciente receber líquidos e antipiréticos, e/ou um período com mal estar e febre, durante o qual os sintomas aumentam, podem indicar uma infecção sistêmica.

Imunoterapia com BCG deve ser descontinuada até uma infecção sistêmica ter sido excluída. A imunoterapia pode ser reinstituída com cuidado, se necessário.

Reações alérgicas tais como artralgia, mialgia ou rash, ocorrem em muito poucos pacientes. Hematúria macroscópica, contração da bexiga ou obstruções uretrais temporárias também são complicações raras.

Infecções localizadas por BCG, tais como prostatites ou epidídimo-orquites ou reações sistêmicas (incluindo hepatite ou pneumonia) são extremamente raras, mas necessitam interrupção imediata da imunoterapia e consulta a um especialista em doenças infecciosas para tratamento com terapia antituberculose. Uma infecção sistêmica por BCG pode ser uma complicação com risco de vida.

Recomenda-se a instituição imediata de tratamento triplo anti-tuberculose junto com 100 mg de prednisona por dia.

#### SUPERDOSAGEM

Sem relevância.

#### ARMAZENAGEM

O IMUNO BCG deve ser armazenado entre +2°C e +8°C ao abrigo da luz antes e após a sua reconstituição.

#### DIZERES LEGAIS

Registro M.S.: 1.0166.0016

Farmacêutica responsável: Márcia Medeiros Francisco – CRF/RJ 4.650

Fabricado e Distribuído por: FUNDAÇÃO ATAULPHO DE PAIVA Av. Pedro II, 260 – São Cristovão CEP 20941-070 – Rio de Janeiro CNPJ: 33.485.939/0002-23 Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor Tel.: (0XX21) 2589-8368 e 2589-8934

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA