

FICHE INFORMATION PRODUIT

BCG Culture SSI, poudre pour suspension intravésicale

0. D.SP.NR.

8740

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BCG Culture SSI, poudre pour suspension intravésicale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mycobacterium bovis BCG (Bacille de Calmette et Guérin), souche Danoise 1331, atténuée, 30 mg / flacon. (30 – 360 x 10⁶ CFU/ flacon ou 1 – 12 x 10⁶/mg)

Pour les excipients, voir rubrique 6,1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension intravésicale

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:

o carcinome urothélial limitée à la muqueuse:

- ☐ pTa G1-G2 s'il s'agit d'une tumeur multifocale et/ou récidivante
- ☐ pTa G3

o carcinome urothélial envahissant la lamina propria mais non la musculature de la vessie (pT1)

o carcinome in situ.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

CHEZ L'ADULTE

Mode d'administration

Administration intravésicale.

Utilisation pour une instillation vésicale. Les instructions concernant la reconstitution sont données dans la rubrique 6.6.

Normalement le contenu de 4 flacons (= total 120 mg) est mis en suspension avec 50 ml d'une solution isotonique stérile de chlorure de sodium à 0.9 pour cent (voir rubrique 6.6) sans conservateur et instillée par voie intravésicale selon la fréquence donnée ci-après.

Une sonde urétrale est mise en place dans la vessie dans des conditions d'asepsie. On procède au drainage de la vessie, puis on instille lentement la suspension, par gravité, après quoi on retire la sonde.

Le patient doit retenir cette suspension aussi longtemps que possible, au maximum deux heures. Lors des 15 premières minutes suivant l'instillation, le patient doit rester allongé. Il lui est ensuite permis de se lever. Au terme de la période de deux heures, tous les patients doivent uriner en position assise pour des raisons de sécurité. En l'absence de contre-indication médicale spécifique, on recommandera aux patients d'assurer une hyperhydratation pendant les 48 heures suivant chaque instillation.

Le traitement doit commencer au minimum 15 jours, voire 3 semaines après la biopsie ou la résection transurétrale et en l'absence de toute hématurie macroscopique.

Traitement d'induction

Le traitement d'induction comprend une instillation intravésicale par semaine pendant 6 semaines.

Après une fenêtre thérapeutique de 6 semaines, soit environ 3 mois après le début du traitement, une nouvelle dose doit être administrée par voie intravésicale une fois par semaine pendant 1 à 3 semaines.

Traitement d'entretien : Lorsque le traitement d'induction doit être suivi d'un traitement d'entretien.

Celui-ci consiste en une instillation par semaine pendant 1 à 3 semaines, administrée 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois après le début du traitement d'induction.

La prévention des récurrences et l'augmentation du taux de survie sont améliorées par ce traitement d'entretien. Toutefois le nombre d'instillations du traitement d'entretien devra tenir compte de la tolérance locale et générale du produit au cours de la série d'induction. Les cas de réactions indésirables graves notifiés lors de la série d'entretien ont été parfois précédés d'une intolérance lors de la série d'induction. Un effet indésirable lié à la dose totale instillée est alors suspecté.

L'administration par voie intravésicale doit être effectuée dans un établissement de santé public ou privé et dans les conditions qui sont requises pour la mise en œuvre des endoscopies des voies urinaires.

Certains essais cliniques comportant une inoculation percutanée associée à chaque dose intravésicale, ont montré que l'administration systémique du B.C.G n'induisait aucun bénéfice supplémentaire. Par conséquent, le B.C.G. doit être administré par voie intravésicale uniquement.

Enfants:

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant compte-tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue à ce médicament ou à un médicament contenant les mêmes substances (BCG), ou à l'un des excipients
- Tuberculose active, à cause du risque d'exacerbation ou de réaction systémique concomitante au B.C.G.,
- Symptômes ou des antécédents de réaction systémique au B.C.G.,
- Maladie fébrile concomitante, infection des voies urinaires ou hématurie macroscopique. Le traitement doit être reporté jusqu'à résolution de ces symptômes,
- Résection transurétrale, une biopsie ou un cathétérisme vésical traumatique (avec hématurie) au cours des 2 à 3 semaines précédentes,
- Traitement immunosuppresseur (chimiothérapie ou radiothérapie ou tout autre traitement immunosuppresseur) ou souffrant d'un déficit immunitaire, du fait du risque de réaction systémique au B.C.G.
- Antécédent de radiothérapie de l'aire vésicale.
- Grossesse et allaitement

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- BCG Culture SSI doit être utilisé uniquement pour l'instillation dans la vessie.
- BCG Culture SSI ne doit pas être utilisé pour la vaccination par le BCG.

Infection/réaction systémique sévère au BCG

- Une infection des voies urinaires doit être exclue avant chaque instillation de la vessie avec BCG Culture SSI (inflammation de la muqueuse de la vessie peut augmenter le risque de propagation hématologique du BCG). Si une infection urinaire est diagnostiquée au cours d'une BCG-thérapie, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce qu'il y ait une culture d'urine négative et que le traitement avec des antibiotiques et/ou des antiseptiques ait été abandonné.
- Les dommages de l'urètre ou de la muqueuse vésicale, par exemple causé par un cathétérisme traumatique peuvent provoquer une infection systémique par le BCG quand associée à un traitement par le BCG Culture SSI.

La présence possible d'infections systémiques sévères dues au BCG doit être envisagée avant l'instauration du traitement. Une instillation traumatique peut provoquer une septicémie due au BCG accompagnée éventuellement d'un choc septique pouvant conduire au décès.

Des cas d'infection d'implants et de greffons ont été rapportés chez les patients atteints d'un anévrisme ou porteurs d'une prothèse.

- L'apparition de symptômes d'infection systémique par le BCG et de symptômes toxiques doit être surveillée chez les patients après chaque irrigation de la vessie.

Si une infection des voies urinaires est diagnostiquée pendant le traitement par BCG, il doit être interrompu jusqu'à l'obtention d'une culture urinaire négative et jusqu'à la fin de l'antibiothérapie.

Fièvre ou hématurie macroscopique

Ces cas sont perçus comme une indication de lésion de la muqueuse des voies urinaires, par conséquent, le traitement doit être arrêté ou reporté jusqu'à la disparition de la fièvre concomitante ou de l'hématurie macroscopique.

Tests à la tuberculine intradermiques

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

Hygiène générale

Il est recommandé de se laver les mains et la région génitale après les mictions. Cela s'applique en particulier aux premières mictions suivant l'instillation de ce traitement. En cas de contamination de lésions cutanées, il est recommandé d'utiliser un désinfectant approprié.

Précautions relatives à la manipulation

- La préparation et l'administration du liquide d'irrigation de la vessie doit avoir lieu dans des conditions antiseptiques.
 - BCG Culture SSI ne doit pas être manipulé dans la même pièce ou par le même personnel que celui qui prépare des cytostatiques pour administration par voie intraveineuse.
- BCG Culture SSI ne doit pas être manipulé par une personne atteinte d'un déficit immunitaire connu. Le contact de BCG Culture SSI 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

- Un déversement de BCG Culture SSI peut causer une contamination par le BCG. En cas de renversement accidentel d'une suspension de BCG Culture SSI, traiter avec un désinfectant possédant une activité démontrée contre les mycobactéries. Les éclaboussures sur la peau doivent être traitées avec un désinfectant approprié.
- Tous les déchets doivent être éliminés comme des déchets potentiellement dangereux.

Faible capacité vésicale

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

Patients immunodéficients

- Les patients présentant un déficit immunitaire connu devraient éviter tout contact avec les patients traités par BCG thérapie.

HLA-B27

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

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.

Nombre d'instillations de BCG

Les effets indésirables du traitement par BCG augmentent généralement avec le nombre d'instillations de BCG.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

BCG Culture SSI est sensible à la plupart des antibiotiques (voir la sensibilité de la souche BCG aux antibiotiques dans la section 4.8).

L'effet de BCG Culture SSI peut être affectée par le traitement simultané par des antibiotiques. Si le patient est traité avec des antibiotiques, il est recommandé de différer l'irrigation de la vessie jusqu'à ce que le traitement antibiotique soit terminé (voir également la section 4.3).

Les immunosuppresseurs, inhibiteurs de la moelle osseuse et / ou la radiothérapie peuvent affecter la réponse immunitaire et donc aussi l'effet thérapeutique de la BCG Culture SSI. Ces types de médicaments ne devraient donc pas être utilisés en combinaison avec BCG Culture SSI.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse:

BCG Culture SSI est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement:

BCG Culture SSI est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'allaitement doit être suspendu en cas de nécessité de traitement par BCG Culture SSI.

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

BCG Culture SSI peut, en raison des effets indésirables (symptômes locaux ou systémiques pendant un traitement), avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La toxicité et les effets indésirables semblent être directement liés à la quantité cumulée d'UFC de BCG administrés au cours du traitement. Le traitement induit une cystite et des réactions inflammatoires (granulomes), résultant en une pollakiurie et une dysurie chez environ 90% des patients. Ces réactions sont probablement un élément essentiel de l'activité BCG anti-tumorale. Ces symptômes disparaissent généralement dans les 2 jours après l'instillation et ne nécessitent pas de traitement mais ils sont parfois accompagnées de complications génito-urinaires plus graves. Au cours du traitement, les symptômes de cystite peuvent devenir plus prononcés et persistants. La survenue de réactions systémiques avec fièvre mais aussi dysfonctionnement d'organes est à surveiller tout au long du traitement.

Certains épisodes peuvent être traités par l'isoniazide 300 mg par jour et des analgésiques jusqu'à disparition des symptômes.

Les effets indésirables fréquents ($\square 1/100$ à $<1/10$) comprennent un malaise général, de la fièvre faible à modérée et / ou symptômes pseudo-grippaux (fièvre, une raideur, des malaises et des douleurs musculaires). Les symptômes apparaissent habituellement dans les 4 heures après l'instillation et durent 24-48 heures. Une fièvre supérieure à 39 °C disparaît généralement dans les 24-48 heures lorsque le patient est traité avec des antipyrétiques (paracétamol de préférence) et des fluides. Il est souvent difficile de différencier des réactions fébriles non compliquées de symptômes précoces d'une infection systémique au BCG, où le traitement antituberculeux est indiqué. Une fièvre supérieure à 39 °C qui ne se résorbe pas dans les 12 heures malgré un traitement antipyrétique devrait être considérée comme une infection systémique au BCG, ce qui nécessite un diagnostic clinique et le traitement.

Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention suivante:

Très fréquent: $\geq 10\%$

Fréquent: $\geq 1\%$ et $< 10\%$

Peu fréquent: $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$

Rare: $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$

Très rare: $< 0,01\%$, y compris les cas isolés.

Affections du rein et des voies urinaires Très fréquent Fréquent Rare	Pollakiurie L'inflammation des muqueuses de la vessie, Hématurie macroscopique, obstruction temporaire de l'urètre. Contraction de la vessie.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent	Éruption cutanée.
Affections musculo-squelettiques et systémiques Rare	Arthrite / arthralgie.
Infections et infestations Fréquent Rare Très rare	Cystite ¹ L'orchite. Infections systémiques par le BCG ² .
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent Rare	Malaise subfébrile, symptômes pseudo-grippaux. Fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$.
Affections des organes de reproduction et du sein Rare	Prostatite granulomateuse.

¹ Pendant le traitement d'entretien, les symptômes de cystite peuvent devenir prononcés et perdurer à long terme. Dans le cas de symptômes prononcés, le traitement par médicaments antituberculeux peut être indiqué.

² Infection par le B.C.G.: le B.C.G. peut se disséminer après son administration par voie intravésicale. Les infections systémiques par le BCG sont très rares, mais peuvent être observées après cathétérisme traumatique, perforation de la vessie, un surdosage ou une instillation de BCG prématurée après résection transurétrale extensive du carcinome urothélial. Des infections graves, y compris des manifestations septicémiques à B.C.G. avec choc parfois d'évolution fatale, ont été rapportées. Des infections par le B.C.G. ont également été décrites au niveau des yeux, des poumons (y compris miliaires à B.C.G.), du foie, des os, de la moëlle osseuse, des reins, des ganglions lymphatiques régionaux, du péritoine, de l'appareil génito-urinaire (orchite/épididymite) et de la prostate (prostatite granulomateuse). (voir rubrique 4.4: réactions systémiques au B.C.G.) Des cas de greffes septiques chez des porteurs d'anévrisme et de matériel prothétique (prothèses vasculaires, valvulaires, articulaires ou matériel de stimulation cardiaque) ont été rapportés. (voir rubrique 4.4: les greffes septiques). Les patients présentant des symptômes de l'infection systémique par le BCG doivent être traités avec des médicaments antituberculeux en conformité avec les schémas de traitement applicables pour les infections tuberculeuses. Dans de tels cas, le traitement ultérieur avec BCG Culture est contre-indiqué.

Les conseils auprès d'un spécialiste doivent toujours être redemandés concernant l'adéquation du traitement des infections systémiques ou des infections locales persistantes à la suite du traitement par le BCG Culture.

D'autre part, les autres effets indésirables suivants (pour certains avec une sévérité de grade 3 ou ≥ 3) ont également été rapportés lors d'essais clinique ou après commercialisation lors de traitements par BCG thérapie intravésicale (induction et/ou entretien) dans ces indications avec pour certains des fréquences différentes (plus élevées) de celles figurant dans le tableau ci-dessus:

Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, Pollakiurie ,Hématurie, Infection urinaire, Urgence mictionnelle, Crampes/douleur vésicale Incontinence urinaire, Contracture vésicale, Obstruction urétérale, Présence de fragments de muqueuse dans les urines
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, Leucopénie, Coagulopathie/Thrombocytopenie
Affections gastro-intestinales	Nausées/Vomissements, Diarrhées, Douleurs abdominales, Constipation, Atteintes des muqueuses, ulcères, stomatites
Affections hépatobiliaires	Atteintes hépatiques, Hépatite granulomateuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie
Affections du système nerveux	Céphalées, Etourdissement, troubles cardiaques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées d'hypersensibilité, Abscesses de la peau
Affections oculaires	Choriorétinite, conjonctivite, uvéite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie/Myalgie/Arthrite
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles génitaux/Douleurs
Infections et Infestations	Infections (urinaire, pulmonaire,systémique)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise, Fièvre, Frissons, Fatigue, hypotension
Expérience acquise après commercialisation	Taux anormal/augmentation de la créatinine sanguine ou du taux d'urée sanguin. Pyélonéphrites, abcès rénal Insuffisance rénale parfois associée à des défaillances multiviscérales, néphrite. Rétention urinaire (tamponnade vésicale). Pneumonie, pneumopathie interstitielle. Erythème noueux.

Sensibilité de la souche BCG aux antibiotiques:

Il n'y a pas de définition officielle concernant la sensibilité de BCG souche Danoise 1331 aux médicaments antituberculeux. En conséquence, la définition de *Mycobacterium tuberculosis* est utilisée. La CMI isoniazide pour le BCG souche Danoise 1331 est de 0,4 mg / l, par Bactec 460. Il n'a pas été établi si le *M. bovis* BCG peut être classé comme sensible, sensible-intermédiaire ou résistant à l'isoniazide, quand la CMI est de 0,4 mg / l, mais sur la base des critères de *Mycobacterium tuberculosis* la souche peut être considérée comme sensible- intermédiaire à l'isoniazide et tout à fait sensible à la streptomycine, la rifampicine et l'éthambutol.

Le BCG souche Danoise 1331 est résistante à la pyrazinamide.

4.9 Surdosage

Le risque d'infection par le BCG devrait augmenter en cas de surdosage. Si un surdosage se produit, le patient devrait être observé pour les symptômes de l'infection systémique par le BCG et, si nécessaire, traité avec des médicaments anti-tuberculeux (voir rubrique 4.8).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.0 Classification ATC

L 03 AX 03 - vaccin BCG, d'autres stimulants immunitaires

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La BCG thérapie intravésicale dans le cancer vésical non invasif favorise une réaction inflammatoire et immunologique locale aiguë, ainsi qu'une réaction granulomateuse subaiguë avec infiltration histiocytaire et leucocytaire au niveau de l'urothélium et de la lamina propria.

Il a été cliniquement démontré que la thérapie immunitaire avec BCG Culture SSI réduit la récurrence - et sans doute aussi la progression - de cancer superficiel de la vessie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Pas de données disponibles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glutamate de sodium monohydraté

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution pour utilisation intravésicale: 4 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage

30 mg de poudre en flacon (Verre brun de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle siliconé) et d'un capuchon. Boîte de 4 x 30 mg.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception d'une solution de chlorure de sodium à 0.9% .

Reconstitution :

La dose nécessaire de BCG culture SSI (dose recommandée 120 mg = 4 flacons) doit être mise en suspension dans une solution de chlorure de sodium à 0.9 pour cent, dans une zone stérile en respectant les techniques d'asepsie tout au long de la préparation. Enlever le capuchon de chacun des 4 flacons sans ôter son bouchon. Désinfecter chaque bouchon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool. Attendre que chacun des bouchons soit entièrement sec avant de les transpercer pour la reconstitution. Ajouter 2 à 3 ml de solution de chlorure de sodium à 0.9 pour cent dans chacun des 4 flacons en utilisant une seringue stérile et en piquant à travers le bouchon. Chaque flacon devra être retourné plusieurs fois puis remué doucement (ne pas agiter de manière vigoureuse). Bien remettre en suspension toute la poudre de chaque flacon avant de prélever le contenu ! A l'aide d'une seringue de 50 ml récupérer le contenu de chacun des flacons, puis, compléter le volume de la seringue à 50 ml en prélevant la solution de chlorure de sodium à 0.9 pour cent. La suspension est homogène et trouble.

La suspension doit être utilisée immédiatement ou dans les 4 h après reconstitution et ne doit pas être exposée à la lumière. Homogénéiser doucement la suspension au moment de l'administration.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Statens Serum Institut
Artillerivej 5
DK-2300 Copenhagen
Danemark

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

14785