

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SII-ONCO-BCG LIOFILIZADO PARA INSTILACIÓN INTRAVESICAL**

**SII- ONCO-BCG LIOFILIZADO PARA INSTILACIÓN INTRAVESICAL
(BCG Inmunoterapéutico)**

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 1ml de suspensión reconstituida contiene:

(Entre 1-19.2 x 10⁸ ufc/mL)

Excipiente: Glutamato de sodio

FORMA FARMACÉUTICA: Liofilizado para suspensión vesical

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA: Inmunomoduladores

CÓDIGO ATC: J07AN01

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravesical

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

SII-ONCO BCG está indicado para el tratamiento del carcinoma in situ (CIS) de células **uroteliales** planas de la vejiga urinaria y como terapia adyuvante después de la resección transuretral (RTU) de tumores papilares superficiales no invasivos primarios o recidivantes que se limitan a la mucosa de la vejiga (estadio Ta o T₁). La inmunoterapia con BCG intravesical ha demostrado que reduce la recurrencia del tumor y evitar la progresión.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El contenido de 3 viales son necesarios para una instilación vesical

Tratamiento de inducción

Una instilación semanal de SII-ONCO BCG durante las primeras 6 semanas.

Cuando se usa como terapia coadyuvante después de RTU de un carcinoma urotelial superficial de la vejiga, el tratamiento con SII-ONCO BCG deberá iniciarse entre los 10 y 15 días después de realizarse la RTU. El tratamiento no debe iniciarse hasta que las lesiones de la mucosa después de la RTU hayan sanado.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento está indicado para todos los pacientes y consiste en una instilación semanal de SII-ONCO BCG durante 3 semanas consecutivas en los meses 3, 6 y 12 después del inicio del tratamiento. La necesidad del tratamiento de mantenimiento cada 6 meses más allá del primer año de tratamiento debe ser evaluada en base a la clasificación del tumor y la respuesta clínica. La terapia de mantenimiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SII-ONCO-BCG LIOFILIZADO PARA INSTILACIÓN INTRAVESICAL

no debe prolongarse más de 3 años debido a que no existen evidencias de al eficacia y seguridad pasado este tiempo.

Uso en geriatría

En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias de seguridad y efectividad en los pacientes geriátricos, pero no se ha descartado una mayor sensibilidad en este grupo de pacientes, por lo que se recomienda precaución.

Uso en pediatría

La seguridad y efectividad de SII-ONCO BCG no se conoce en pediatría, por lo que no se recomienda su utilización en este grupo de pacientes.

Forma de administración

SII-ONCO BCG debe reconstituirse, prepararse y administrarse en condiciones asépticas. (Ver Reconstitución, Preparación de la solución para la instilación y Método de administración)

Reconstitución:

Agregar 1ml de solución salina estéril, con una jeringa estéril al contenido de 1 frasco-ampolla de SII-ONCO BCG y permitir reposar durante unos minutos. Después agitar el frasco-ampolla suavemente hasta obtener una suspensión homogénea (Evitar agitar fuertemente).

Preparación de la solución para la instilación.

Mediante una jeringa de 50 mL extraer la suspensión reconstituida. Enjuagar el frasco ampolla vacío con 1 mL de la solución salina estéril al 0.9%. Agregar el fluido del enjuague a la suspensión reconstituida en la jeringa de 50 mL.

Finalmente diluir el contenido de la jeringa de 50 mL (agregando la solución salina esteril) hasta un volumen de 50 mL. Mezclar la suspensión cuidadosamente.

Método de administración

Inserir un catéter mediante técnica aséptica a través de la uretra en la vejiga y drenar completamente. Colocar la jeringa de 50ml que contiene la solución preparada al catéter e instilar en la vejiga lentamente por la gravedad, donde debe mantenerse durante 2 horas. El paciente no debe ingerir fluidos 4 horas antes y 2 horas después de la instilación y debe quedarse tumbado sobre su estómago durante los primeros 15 minutos después de la instilación. El paciente puede cambiar posición frecuentemente cada 15 minutos para distribuir el medicamento equitativamente en la vejiga entera.

Después el paciente debe vaciar el contenido instilado en una posición de sentado. Las evacuaciones de orina durante las 6 horas siguientes al tratamiento se efectuarán en posición de sentado, y se recomienda desinfectar el inodoro durante 15 minutos antes de su eliminación.

Si hay sangrado u otros signos de la herida traumática, el tratamiento debe ser postergado durante al menos una semana.

Debe recomendarse al paciente aumentar la ingestión de agua 2 horas después de la instilación, para aumentar las evacuaciones después del tratamiento con SII-ONCO BCG

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SII-ONCO-BCG LIOFILIZADO PARA INSTILACIÓN INTRAVESICAL**

CONTRAINDICACIONES

Infecciones del tracto urinario: En caso de desarrollarse durante el tratamiento, debe suspenderse la terapia con SII-ONCO BCG, hasta que el urocultivo sea negativo y la terapia con antibióticos y/o antisépticos urinarios finalice

Hematuria activa: La instilación en caso de hematuria activa puede facilitar una infección sistémica por BCG, por lo que se debe posponer el tratamiento de 7 a 14 días hasta que la causa se haya resuelto. Particularmente pacientes que han sido sometidos a una resección transuretral, biopsia o a una cateterización traumática (asociada con hematuria) de la vejiga en la semana precedente.

Evidencia clínica de la existencia de tuberculosis activa. Debe descartarse la presencia de tuberculosis activa en individuos que hayan dado positivo en la prueba de la tuberculina/PPD antes de iniciar el tratamiento con SII-ONCO BCG.

Tratamiento con fármacos antituberculosos como estreptomina, ácido para-aminosalicílico (PAS) isoniacida (INH), rifampicina y etambutol

Deficiencia de la respuesta inmunitaria ya sea de tipo congénico, adquirido, yatrogénico, por fármacos u otra terapia

Serología VIH positiva

Embarazo y lactancia

Fiebre, a no ser que la causa sea de origen conocido.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

- Antes de proceder a la primera instilación intravesical de SII-ONCO BCG, debe realizarse la prueba de Tuberculina. En caso de ser positiva la prueba, la instilación intravesical de SII-ONCO BCG. Sólo está contraindicada si se demuestra clínicamente la existencia de una infección de tuberculosis activa.
SII-ONCO BCG es un agente infeccioso y puede producir una infección sistémica por BCG. Se deben tomar precauciones durante la administración de SII-ONCO BCG, para no introducir contaminantes en el tracto urinario o no traumatizar indebidamente la mucosa urinaria. En caso de cateterización traumática u otras lesiones en la uretra o la mucosa de la vejiga se recomienda retrasar la administración de SII-ONCO BCG a tales pacientes hasta que la mucosa vesical este recuperada.
- La reconstitución, preparación de la suspensión de SII-ONCO BCG para la instilación y su administración, deben ser realizadas bajo condiciones de asepsia.
- Después de cada instilación, deberá controlarse el paciente en cuanto a síntomas de infección sistémica por BCG y signos de toxicidad. (véase sintomatología en
- En pacientes con factores de riesgo conocidos de infección por VIH, se recomienda realizar las pruebas pertinentes antes de iniciar el tratamiento con SII-ONCO BCG
- El producto SII-ONCO BCG no debe ser administrado por vía intravenosa, subcutánea ni intramuscular

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SII-ONCO-BCG LIOFILIZADO PARA INSTILACIÓN INTRAVESICAL

- El uso de SII-ONCO BCG puede sensibilizar a los pacientes, provocando una reacción positiva a la prueba de tuberculina.
- Por razones de seguridad se desaconseja mantener relaciones sexuales durante la primera semana después de la instilación de SII-ONCO BCG, o bien se recomienda el uso de preservativo.
- El derrame de la suspensión de SII-ONCO BCG puede causar contaminación por BCG. En cualquier caso de derrame, debe limpiarse cubriendo durante 10 minutos como mínimo con papel toalla empapado con un desinfectante (por ejemplo cloro). Todos los materiales de desecho se eliminarán como material contaminante.
- Puede producirse una exposición accidental de SII-ONCO BCG de los profesionales de la salud por autoinoculación, exposición dérmica, por una herida abierta o por inhalación o ingestión de la suspensión de SII-ONCO BCG.
- Aunque en general, la exposición a BCG no produce reacciones adversas significativas para la salud en individuos sanos, debe evitarse la exposición a SII-ONCO BCG durante la manipulación y preparación. En todo caso, si se sospecha de autoinoculación accidental por SII-ONCO BCG, se recomienda realizar una prueba de tuberculina/PPD en el momento del accidente y 6 semanas después para detectar si existe conversión en la prueba dermatológica.
- En pacientes con una capacidad vesical pequeña, debe considerarse el aumento de riesgo de retracción vesical para decidir el tratamiento con SII-ONCO BCG

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

- SII-ONCO BCG es sensible a la mayoría de antibióticos y en particular a los fármacos antituberculosos usados rutinariamente, tales como la estreptomina, ácido para-aminosalicílico (PAS), isoniazida (INH), rifampicina y etambutol. Por tanto, la terapia concomitante con antibióticos puede influir sobre la acción antitumoral de SII-ONCO BCG. Si un paciente está sometido a un tratamiento con antibióticos se recomienda retrasar la instilación intravesical hasta haber finalizado la terapia con antibióticos.
- Hasta el momento no se han efectuado estudios sobre posibles interacciones con otros fármacos.
- Los inmunosupresores, los depresores de la médula ósea y la radiación pueden interferir en el desarrollo de la respuesta inmunitaria y con ella la eficacia antitumoral, por lo que no deben administrarse estos agentes junto con SII-ONCO BCG

EMBARAZO Y LACTANCIA

- La instilación de SII-ONCO BCG para el tratamiento del carcinoma de vejiga, está contraindicada durante el embarazo y lactancia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SII-ONCO-BCG LIOFILIZADO PARA INSTILACIÓN INTRAVESICAL**

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

- Teniendo en cuenta el perfil farmacodinámico de SII-ONCO BCG, no es probable que el producto tenga efectos sobre la capacidad de conducir y manejar máquinas,

REACCIONES ADVERSAS

- La toxicidad y las reacciones adversas aparecen directamente relacionadas con el recuento acumulado de UFC de BCG, administradas durante el número total de instilaciones. Aproximadamente el 90% de los pacientes desarrollan síntomas de irritación local en la vejiga. Se dan frecuentemente poliuria y disuria. La cistitis y las reacciones típicamente inflamatorias (granulomas) que se producen en la mucosa vesical tras la instilación de BCG y que causan estos síntomas, pueden ser una parte fundamental de la actividad antitumoral de la BCG. En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen en 2 días tras la instilación y la cistitis no requieren tratamiento. Durante el tratamiento de mantenimiento con BCG los síntomas de cistitis pueden ser más pronunciados y prolongados. En estos casos, si se producen síntomas graves, puede administrarse isoniacida (300mg al día) y analgésicos hasta la desaparición de los síntomas.
- La frecuencia de las reacciones adversas se define a continuación:
Muy frecuentes ($\geq 1/10$ pacientes); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$ pacientes); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientes);
Muy raras ($< 1/10.000$ pacientes); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la vigilancia post-comercialización:

Frecuencia	Clasificación por órganos y sistemas	Términos preferentes
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Trastornos renales y urinarios	Cistitis, disuria, polaquiuria, hematuria
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Enfermedad de tipo gripal, pirexia, malestar general, fatiga

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SII-ONCO-BCG LIOFILIZADO PARA INSTILACIÓN INTRAVESICAL**

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis
	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, artritis, mialgia
	Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria, micción urgente, análisis anormal de orina
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escalofríos
Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Infecciones e infestaciones	Infecciones por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Pancitopenia, trombocitopenia
	Trastornos hepato biliares	Hepatitis
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, sarpullido y exantema NCOC
	Trastornos renales y urinarios	Constricción de la vejiga, piuria, retención urinaria, obstrucción uretral
	Exploraciones complementarias	Enzimas hepáticas elevadas
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Epididimitis
Muy Raras ($< 1/10.000$)	Infecciones e infestaciones	Faringitis, orquitis, síndrome de Reiter, lúpus vulgar
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia
	Trastornos psiquiátricos	Estado confusional
	Trastornos del sistema nervioso	Mareo, disestesia, hiperestesia, parestesia, somnolencia, cefalea, hipertensión, neuralgia
	Trastornos oculares	Conjuntivitis
	Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
	Trastornos vasculares	Hipotensión
	Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Bronquitis, disnea, rinitis
	Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido	Alopecia, hiperhidrosis	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SII-ONCO-BCG LIOFILIZADO PARA INSTILACIÓN INTRAVESICAL**

	subcutáneo	
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda
	Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Balanopostitis, prostatitis, molestias vulvovaginales
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, edema periférico, granuloma
	Exploraciones complementarias	Antígeno prostático específico elevado, peso disminuido

Respecto a las reacciones de malestar general, fiebre de baja a moderada y/o síntomas de tipo gripal (fiebre, escalofríos, malestar general y mialgia) que pueden acompañar a las toxicidades localizadas e irritativas que a menudo reflejan reacciones de hipersensibilidad y que se pueden tratar sintomáticamente, estos síntomas aparecen normalmente en 4 horas después de la instilación y duran 24 a 48 horas. La fiebre superior a 39°C, se resuelve típicamente, dentro de las 24 a 48 horas, la tratarse con antipiréticos (preferiblemente paracetamol) y líquidos. Sin embargo, a menudo no es posible distinguir entre reacciones febriles sin complicaciones y una infección sistémica incipiente por BCG, por lo que puede resultar indicado un tratamiento con fármacos antituberculosos. Si la fiebre es superior a 39°C y no remite en 12 horas a pesar de tratamiento antipirético, se considera infección sistémica por BCG por lo que necesario un diagnóstico clínico de confirmación y tratamiento.

Las infecciones sistémicas por BCG pueden ser debidas a una cateterización traumática, perforación de la vejiga o instilación prematura con BCG tras una RTU amplia de un carcinoma superficial de vejiga. Los síntomas de estas infecciones sistémicas pueden ser neumonitis, hepatitis, citopenia, aneurisma infeccioso y/o sepsis después de un periodo de más de 24-48 horas de fiebre y malestar general, durante el cual se produce un empeoramiento progresivo de los síntomas. Síntomas locales como prostatitis, epididimitis y orquitis de más de 2-3 días de duración también pueden ser indicativos de infección activa. Los pacientes con síntomas de infección tuberculosa sistémica inducida por el tratamiento con BCG deben recibir un tratamiento adecuado con fármacos antituberculosos según el protocolo de tratamiento utilizado para infecciones tuberculosas. En estos casos están contraindicadas posteriores instilaciones de SII-ONCO BCG.

En caso de infección sistémica, la terapia inicial comprende un régimen de tres fármacos (isoniacida-rifampicina-etambutol) con o sin cicloserina, durante unas semanas. Después puede seguirse con un tratamiento de isoniacida y rifampicina. La rifampicina y la isoniacina se administran cuando se aprecian signos de infección activa no sistémica por BCG.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SII-ONCO-BCG LIOFILIZADO PARA INSTILACIÓN INTRAVESICAL**

INCOMPATIBILIDADES

SII-ONCO BCG es incompatible con soluciones hipotónicas y hipertónicas. solo se puede mezclar con suero fisiológico.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, debe cuidarse de la aparición de signos de infección sistémica por BCG, y en caso necesario deben administrarse fármacos antituberculosos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

SII-ONCO BCG es un estimulante inmunológico. Tiene actividad antitumoral, pero se desconoce el mecanismo exacto. Los datos obtenidos en los estudios sugieren que tienen lugar una respuesta inmune activa no específica. El BCG provoca una respuesta inflamatoria local involucrando diversas células inmunes, como los macrófagos, linfocitos citolíticos naturales y las células T.

Propiedades farmacocinéticas

Se sabe que SII-ONCO BCG puede unirse específicamente a la fibronectina de la pared vesical. Sin embargo, la mayor parte del SII-ONCO BCG instilado se elimina en la primera descarga de orina 2 horas después de la instilación.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

- SII-ONCO BCG debe ser almacenado, entre 2°-8°C, protegido de la luz.
- No exponer a la luz antes y después de la reconstitución.