

UROHIPE

BCG para imunoterapia B.P.

***Mycobacterium bovis* BCG**
Bacilo de Calmette Guérin

Pó liófilo 40 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

UROHIPE

Mycobacterium bovis - Bacilo de Calmette Guerin (BCG), Cepa Moscow I. A cepa foi desenvolvida por L. A. Tarashevich SISC, Moscou, Rússia, e é derivada da cepa Pasteur, obtida originalmente no Pasteur Institute Paris.

APRESENTAÇÕES

UROHIPE é apresentado em cartucho contendo um frasco com 40 mg ou caixa com dois cartuchos, cada um contendo um frasco com 40 mg do pó liofilizado.

Após a reconstituição, cada frasco contém: cepa de Bacillus Calmette-Guerin: 40 mg/ml [entre $1-19,2 \times 10^8$ unidades formadoras de colônias (UFC)]

VIA INTRAVESICAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de UROHIPE contém:

Bacilo de Calmette Guerin, cepa Moscow.....40,0 mg

Excipientes: Glutamato de Sódio

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O medicamento UROHIPE (BCG para a Imunoterapia B.P.) para a instilação intravesical é uma preparação viva, liofilizada, derivada da estirpe atenuada de *Mycobacterium bovis* (Bacilo Calmette-Guerin).

É indicado no tratamento e profilaxia de tumores papilares primários da bexiga urinária em estágio T1 (carcinoma invasivo do tecido subepitelial), após ressecção transuretral (RTU). Foi demonstrado que a imunoterapia intravesical da BCG reduz a recorrência do tumor e impede sua progressão.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para avaliação da eficácia do UROHIPE na prevenção da recorrência do carcinoma de células transicionais da bexiga urinária (carcinoma invasivo do tecido subepitelial; T1) foram apresentados dois estudos de Fase IV, monocêntricos (Índia), não randomizados e abertos.

Estudo 01

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia, tolerabilidade e perfil de segurança de duas doses diferentes de UROHIPE, ou seja, dose de 80 mg e 120 mg no tratamento de pacientes com carcinoma in situ e naqueles com tumor de bexiga superficial em estágio Ta/T1. A eficácia foi avaliada com base na taxa de sobrevida livre de recorrência e progressão no final do período total de acompanhamento de 3 anos.

O tratamento neste estudo foi realizado com a dose de 80mg ou 120mg (os primeiros 53 pacientes receberam a dose de 120 mg e os seguintes 51 pacientes receberam a dose de

80 mg). A terapia foi iniciada duas semanas após a ressecção transuretral de tumor de bexiga (TURBT). Para a fase de indução do tratamento, foi realizada uma aplicação semanal de UROHIPE na dose de 80mg ou 120 mg (a depender do braço do estudo), durante 6 semanas consecutivas. Para a fase de manutenção do tratamento foi realizada a aplicação de 3 doses de UROHIPE, com intervalos semanais, na dose de 80mg ou 120 mg (a depender do braço do estudo) nos meses 3, 6 e 9 após o início do tratamento. Após o 9º mês, o esquema de aplicação de 3 doses com intervalos semanais, passou a ter intervalos semestrais até o 36º mês.

A eficácia foi avaliada com base nas taxas de sobrevivência livre de recorrência (RFS) e sobrevivência livre de progressão do tumor (PFS) após terapia intravesical com BCG. A recorrência foi definida como a presença de células tumorais na cistoscopia, citologia urinária positiva ou teste de proteína-22 da matriz nuclear (NMP-22) positivo. A progressão foi definida como qualquer agravamento dos parâmetros da doença, incluindo mudança de pTa de baixo grau para alto grau ou pT1 ou progressão para o estágio pT2.

A cistoscopia e o exame clínico foram realizados a cada três meses para determinação de quaisquer anormalidades. Investigações laboratoriais no início da terapia e posteriormente foram realizadas anualmente. Além disso, a citologia da urina para células malignas e a proteína da matriz nuclear (NMP-22), que é um marcador para o carcinoma da bexiga urinária, também foram realizadas anualmente. Em casos de recorrência tumoral, investigações adicionais como CT/MRI, USG, HPE foram realizadas e outras medidas necessárias tomadas para o gerenciamento da recorrência.

Os pacientes da coorte de 120 mg e 80 mg foram semelhantes em relação às características demográficas. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (81 a 94%), média de 57 de idade, não fumantes (60 a 64 anos).

Todos os pacientes de ambas as cortes apresentavam à entrada do estudo, tumores papilares primários da bexiga urinária em estágio T1 (Graus I a III), conforme apresentado na Tabela A.

Tabela A

Estágio e Grau	Dose: 80 mg	Dose: 120mg	Número total de indivíduos	Porcentagem (%)
T1GI	10	18	28	26,92
T1GII	30	25	55	52,88
T1GIII	11	10	21	20,19
Total	51	53	104	100

Os resultados de RFS e PFS são apresentados na **Tabela B**.

Tabela B. taxas de sobrevida livre de recorrência (RFS) e sobrevivência livre de progressão (PFS) após terapia intravesical com BCG.

	80 mg	120 mg	Total
N	51	53	104
Perda de acompanhamento	1	5	6
Recorrência	8	6	14

Progressão	8	3	11
RFS aos 36 meses	82.4%	81.1%	81.7%
PFS aos 36 meses	82.4%	84.9%	83.7%

N= número de indivíduos ao início do estudo

As figuras A e B abaixo representam as curvas de Kaplan-Meier para a taxa de sobrevivência livre de progressão (PFS) e (RFS) referentes ao Estudo 01:

Figura A. Taxas de sobrevivência livre de recorrência

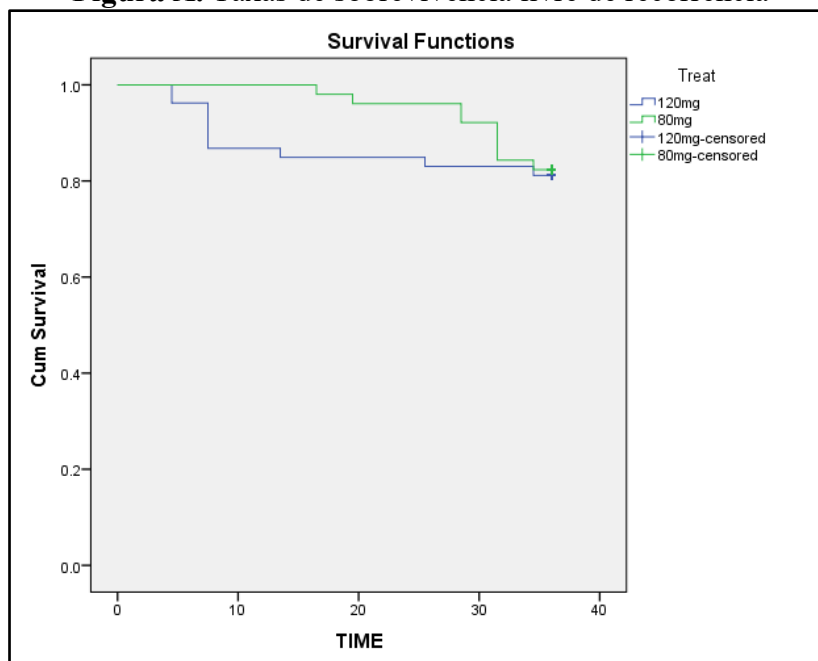
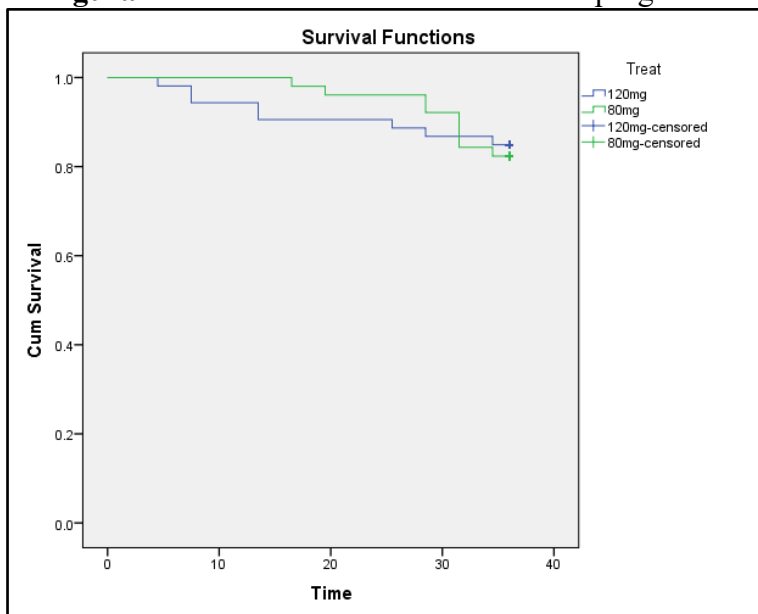


Figura B. Taxas de sobrevivência livre de progressão



Neste estudo, a taxa de sobrevida livre de recorrência aos 36 meses de acompanhamento foi de 82,4% para a dose de 80 mg e de 81,1% para a dose de 120 mg. A taxa de sobrevida livre de progressão aos 36 meses foi de 82,4% para a dose de 80 mg e de 84,9% para a dose de 120 mg, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Ambas as doses foram bem toleradas, embora a incidência de eventos adversos tenha sido menor com a dose de 80 mg

Estudo 2:

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia, tolerabilidade e perfil de segurança da vacina BCG (SII-ONCO-BCG-120 mg), cepa Moscow I no tratamento de pacientes com carcinoma in situ e naqueles com tumor de bexiga superficial em estágio Ta/T1. A eficácia foi avaliada com base no número de recorrências ao final do período total de acompanhamento de 12 meses.

O tratamento neste estudo foi realizado com a dose de 120mg. A terapia foi iniciada duas semanas após a ressecção transuretral de tumor de bexiga (TURBT). Para a fase de indução do tratamento, foi realizada uma aplicação semanal de UROHIPE na 120 mg, durante 6 semanas consecutivas. Para a fase de manutenção do tratamento foi realizada a aplicação de 3 doses de UROHIPE, com intervalos semanais, na dose de 80mg, nos meses 3, 6 e 9 após o início do tratamento.

A eficácia foi avaliada com base nas taxas de sobrevivência livre de recorrência (RFS) após terapia intravesical com BCG. A recorrência foi definida como a presença de células tumorais na cistoscopia, citologia urinária positiva ou teste de proteína-22 da matriz nuclear (NMP-22) positivo. A progressão foi definida como qualquer agravamento dos parâmetros da doença.

A cistoscopia e o exame clínico foram realizados a cada três meses para determinação de quaisquer anormalidades. Investigações laboratoriais no início da terapia e

posteriormente foram realizadas anualmente. Além disso, a citologia da urina para células malignas e a proteína da matriz nuclear (NMP-22), que é um marcador para o carcinoma da bexiga urinária, também foram realizadas anualmente. Em casos de recorrência tumoral, investigações adicionais como CT/MRI, USG, HPE foram realizadas e outras medidas necessárias tomadas para o gerenciamento da recorrência.

Em relação as características demográficas, a idade dos pacientes no momento da inscrição variou de 27 a 75 anos, sendo que 44% tinham menos de 60 anos. 90% dos pacientes eram do sexo masculino e 70% eram fumantes.

Todos os pacientes à entrada do estudo apresentavam tumores papilares primários da bexiga urinária em estágio T1 (Graus I a III), conforme apresentado na Tabela C.

Tabela C. Estágio e grau do tumor nos indivíduos recrutados:

Estágio e Grau	Número de indivíduos	Porcentagem (%)
T1GI	1	2
T1GII	22	44
T1GIII	27	54
Total	50	100

Os resultados de RFS e PFS são apresentados na Tabela D.

Tabela D. taxas de sobrevivência livre de recorrência (RFS) e sobrevivência livre de progressão (PFS) após terapia intravesical com BCG.

	120 mg
N	50
Perda de acompanhamento	7
Recorrência	8
Progressão	3
RFS aos 12 meses	70%
PFS aos 12 meses	80%

N = número de indivíduos ao início do estudo.

As figuras C e D abaixo representam as curvas de Kaplan-Meier para a taxa de sobrevivência livre de progressão (PFS) e (RFS) referentes ao Estudo 02:

Figura C. Taxas de sobrevivência livre de recorrência.

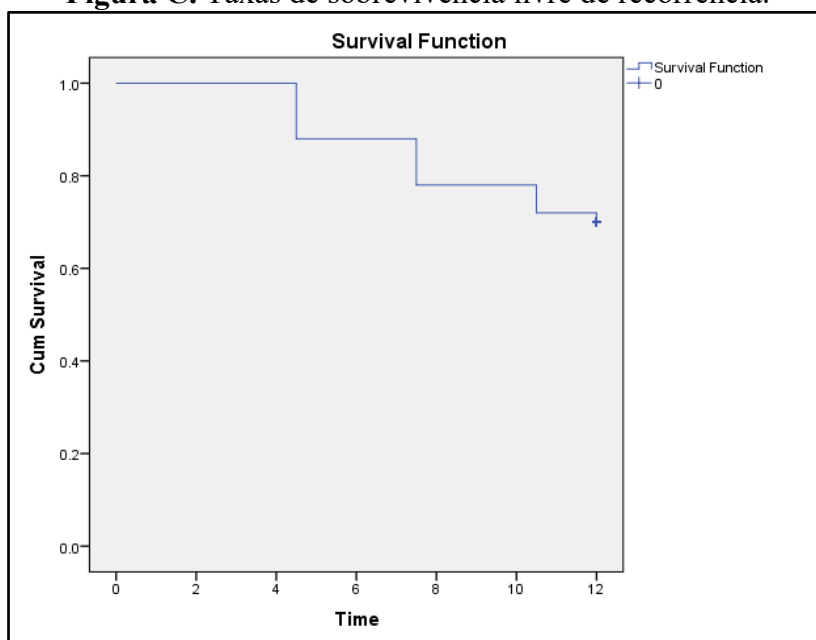
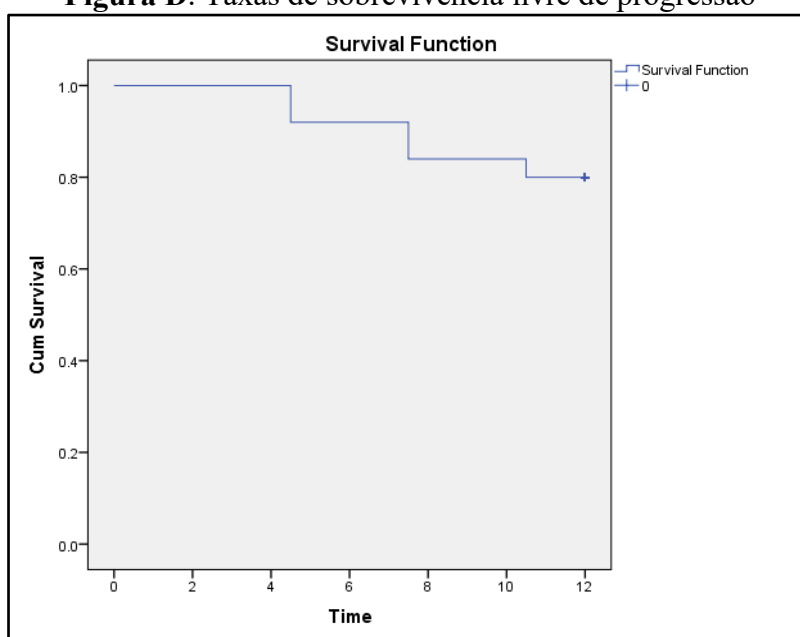


Figura D. Taxas de sobrevivência livre de progressão



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gan C et al. BCG immunotherapy for bladder cancer — the effects of substrain differences. *Nat. Rev. Urol.* 10, 580–588 (2013); published online 17 September 2013; doi:10.1038/nrurol.2013.194
2. Chevalier M et al. ILC2-modulated T cell-to-MDSC balance is associated with bladder cancer recurrence. *Journal of Clinical Investigation* 2017;127(8):2916–2929.
3. Magdalena J et al. Specific Differentiation between Mycobacterium bovis BCG and Virulent Strains of the Mycobacterium tuberculosis Complex. *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 36, No. 9; Sept. 1998, p. 2471–2476.

4. Secanella-Fandos S et al. Connaught and Russian strains showed the highest direct antitumor effects of different Bacillus Calmette-Guérin substrains. Journal of Urol. 2013 Feb; 189(2):711-8. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.049. Epub 2012 Oct 8.
5. CRW Lockyer et al. BCG Immunotherapy for Superficial Bladder Cancer. Journal of the Royal Society of Medicine, Volume 94, March 2001, 94:119-123.
6. Lamm et al. Efficacy and Safety of Bacille Calmette-Guérin Immunotherapy in Superficial Bladder Cancer. Clinical Infectious Diseases 2000;31:S86–90.
7. J-P Meyer et al. Use of Bacille Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. Postgrad Med J 2002 78: 449-454 doi: 10.1136/pmj.78.922.449
8. Sood R, Sharma H, Sharma B, et al. A prospective comparative study to assess the efficacy and tolerability of 2 different doses of intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol. 2020;38(5):433-439.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O BCG atua como um imunoestimulante não específico e ataca a célula tumoral através da proteína fibronectina, que causa a internalização do BCG nas células tumorais, estimulação sistêmica do RES e induz reação inflamatória local e infiltração celular. Isso ainda ativa macrófagos, linfócitos T e B e células NK e produz citocinas como interleucina (IL2, IL12), interferon gama e α -TNF, responsáveis pela quebra das células tumorais

Propriedades farmacocinéticas: a ação do produto é induzir reação inflamatória local e infiltração celular, além da estimulação sistêmica do retículo endotelial. Essas ações não ocorrem pela absorção sistêmica do BCG, e consequentemente, não foram realizados estudos para avaliar as propriedades farmacocinéticas de UROHIPE.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento UROHIPE não deve ser utilizado em:

- Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.
- Pacientes imunossuprimidos, independentemente de essa deficiência ser congênita ou adquirida, causada por doença (ex. AIDS, leucemia, linfoma), tratamento do câncer (ex. medicamentos citotóxicos, radiação) terapias imunossupressivas (ex. corticosteroides, imunobiológicos).
- Sorologia positiva para o HIV.
- Gravidez e lactação; a segurança da terapia em mulheres grávidas, nutrizes e crianças não foi avaliada.
- Reação positiva para a tuberculina em combinação com evidências clínicas de tuberculose ativa existente.
- Infecções do trato urinário: o tratamento deve ser suspenso até que a cultura de urina seja negativa e a antibioticoterapia seja interrompida.
- Trauma na bexiga urinária.
- Paciente febril: um paciente com febre deve ser cuidadosamente avaliado antes de iniciar a terapia com BCG para imunoterapia.
- Pacientes em tratamento com agentes antitubercúlicos.

Categoria de risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento não deve ser usado como vacina contra a tuberculose.

Este produto não se destina à imunização.

O medicamento UROHIPE não deve ser administrado por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular.

A preparação contém micobactéria atenuada (BCG) e deve ser administrada com técnica asséptica. Os médicos que usam este produto devem estar familiarizados com a literatura sobre prevenção e tratamento de complicações relacionadas ao BCG.

A instilação de UROHIPE em uma mucosa com sangramento ativo pode promover a infecção sistêmica por BCG. O tratamento deve ser adiado por pelo menos uma semana após a ressecção transuretral, biópsia, cateterismo traumático ou hematúria macroscópica.

A urina excretada no período de até 6 horas após a instilação também precisa ser descartada adequadamente.

Todos os equipamentos, suprimentos e recipientes em contato com o produto devem ser manuseados e descartados como material de risco biológico.

Óbitos foram relatados como resultado de infecção sistêmica por BCG e sepse.^{2,3} Os pacientes devem ser monitorados quanto à presença de sintomas e sinais de toxicidade após cada tratamento intravesical. Episódios febris com sintomas semelhantes aos da gripe durando mais de 72 horas, febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, manifestações sistêmicas que aumentam de intensidade com instilações repetidas ou anormalidades persistentes nos testes de função hepática sugerem infecção BCG sistêmica e podem requerer terapia antituberculosa. Os sintomas locais (prostatite, epididimite, orquite) que duram mais de 2–3 dias também podem sugerir infecção ativa (ver GERENCIAMENTO DE COMPLICAÇÕES GRAVES DE BCG).

O uso de UROHIPE pode causar sensibilidade à tuberculina. Uma vez que este é um auxílio valioso no diagnóstico da tuberculose, é aconselhável determinar a reatividade à tuberculina por teste cutâneo antes do tratamento.

As instilações intravesicais de BCG devem ser adiadas durante o tratamento com antibióticos, uma vez que a terapia antimicrobiana pode interferir na eficácia do UROHIPE (ver PRECAUÇÕES). O UROHIPE não deve ser usado em indivíduos com infecções concomitantes.

A pequena capacidade da bexiga foi associada a um risco aumentado de reações locais graves e deve ser considerada na decisão de usar a terapia com UROHIPE.

Recomenda-se evitar relações sexuais por uma semana após a instilação, ou usar preservativo.

Gerenciamento de complicações graves de BCG.

As toxicidades irritativas agudas e localizadas do UROHIPE podem ser acompanhadas por manifestações sistêmicas, consistentes com uma síndrome “semelhante à gripe”. Os efeitos adversos sistêmicos com duração de 1–2 dias, como mal-estar, febre e calafrios, geralmente refletem reações de hipersensibilidade. No entanto, sintomas como febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ou inflamação aguda localizada como epididimite, prostatite ou orquite persistindo por mais de 2–3 dias sugerem infecção ativa, e a avaliação para complicações infecciosas graves deve ser considerada.

Em pacientes que desenvolverem febre persistente ou apresentarem doença febril aguda consistente com infecção por BCG, dois ou mais agentes antimicobacterianos devem ser administrados enquanto a avaliação diagnóstica, incluindo culturas, é conduzida. O tratamento com BCG deve ser interrompido. Culturas negativas não excluem necessariamente a infecção. Os médicos que usam este produto devem estar familiarizados com a literatura sobre prevenção, diagnóstico e tratamento de complicações relacionadas ao BCG e, quando apropriado, devem consultar um especialista em doenças infecciosas ou outro médico com experiência no diagnóstico e tratamento de infecções por micobactérias.

O UROHIPE é sensível aos agentes antituberculose mais comumente usados (isoniazida, rifampicina e etambutol). O UROHIPE não é sensível à pirazinamida.

PRECAUÇÕES**Gerais**

O UROHIPE contém micobactérias vivas e deve ser preparado e manuseado usando técnica asséptica (consulte a subseção Preparação do Agente de DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO). Infecções de BCG foram relatadas em profissionais de saúde preparando BCG para administração. Lesões por picadas de agulha devem ser evitadas durante o manuseio e mistura do UROHIPE. Infecções nosocomiais foram relatadas em pacientes recebendo medicamentos parenterais que foram preparados em áreas nas quais BCG foi preparado.

O BCG é capaz de se disseminar quando administrado por via intravesical e reações graves, incluindo infecções fatais, foram relatadas em pacientes que receberam BCG intravesical.

Deve-se ter cuidado para não traumatizar o trato urinário ou introduzir contaminantes no sistema urinário. Sete a 14 dias após a realização de RTU, biópsia ou cateterismo traumático devem decorrer antes que o UROHIPE seja administrado.

O UROHIPE deve ser administrado com cautela a pessoas em grupos de alto risco de infecção por HIV.

Testes laboratoriais

O uso de UROHIPE pode causar sensibilidade à tuberculina. É aconselhável determinar a reatividade à tuberculina dos pacientes que recebem TICE® BCG por meio de teste cutâneo PPD antes de iniciar o tratamento.

Informação para Pacientes

O UROHIPE é retido na bexiga por 2 horas e depois eliminado. Os pacientes devem urinar sentados para evitar respingos de urina. Nas 6 horas após o tratamento, a urina eliminada deve ser desinfetada por 15 minutos com igual volume de água sanitária antes da lavagem. Os pacientes devem ser instruídos a aumentar a ingestão de líquidos para “enxaguar” a bexiga nas horas seguintes ao tratamento com BCG. Os pacientes podem sentir queimação com a primeira micção após o tratamento.

Os pacientes devem estar atentos aos efeitos colaterais, como febre, calafrios, mal-estar, sintomas semelhantes aos da gripe ou aumento da fadiga. Se o paciente apresentar efeitos colaterais urinários graves, como queimação ou dor ao urinar, urgência, frequência de micção, sangue na urina ou outros sintomas como dor nas articulações, tosse ou erupção cutânea, o médico deve ser notificado.

Interação medicamentosa

As combinações de medicamentos contendo imunossupressores e/ou depressores da medula óssea e/ou radiação interferem no desenvolvimento da resposta imune e não devem ser usadas em combinação com o UROHIPE. A terapia antimicrobiana para outras infecções pode interferir na eficácia do UROHIPE. Não há dados que sugiram que a toxicidade do trato urinário aguda e local, comum após a aplicação do BCG é devido à infecção micobacteriana, desta forma, drogas antituberculose não devem ser usadas para prevenir ou tratar as toxicidades irritativas locais do UROHIPE.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade

O UROHIPE não foi avaliado por seu potencial carcinogênico, mutagênico ou comprometimento da fertilidade.

GravidezEfeitos teratogênicos - Gravidez Categoria C

Não foram realizados estudos de reprodução animal com o UROHIPE. Também não se sabe se o UROHIPE pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida ou pode afetar a capacidade reprodutiva. O UROHIPE não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto quando claramente necessário. As mulheres devem ser aconselhadas a não engravidar durante a terapia.

Categoria de risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se o UROHIPE é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves do UROHIPE em lactentes, é aconselhável interromper a amamentação ou o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia do UROHIPE para o tratamento do câncer superficial da bexiga em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico

Do número total de indivíduos em estudos clínicos do UROHIPE, a idade média foi de 57 anos no Estudo 1 e 56% dos pacientes estavam acima dos 60 anos no Estudo 2. Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia foi observada entre indivíduos mais velhos e mais jovens. Entretanto, uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos ao BCG não pode ser descartada.

Efeito na capacidade de dirigir e usar máquinas: os dados não estão disponíveis. Com base no perfil farmacodinâmico do UROHIPE, presume-se que o produto não afete a capacidade de dirigir e usar máquinas.

Precauções especiais para eliminação do medicamento usado ou de resíduos derivados desse medicamento ou qualquer material usado no manuseio do produto: Todos os materiais utilizados devem ser descartados em recipientes especial para materiais infecciosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O medicamento UROHIPE é sensível à maioria dos antibióticos, especialmente a medicamentos antituberculares, como estreptomicina, isoniazida, etambutol, rifampicina e PAS (ácido para-amino salicílico). Não se sabe se as interações ocorrem durante a instilação intravesical de UROHIPE ou se as interações resultam em redução clinicamente relevante da atividade de multiplicação de UROHIPE. Portanto, não está claro se a atividade do UROHIPE é influenciada pela terapia concomitante com antibióticos. Se um paciente estiver recebendo tratamento com antibióticos, a instilação intravesical deve ser adiada até a conclusão do tratamento com o antibiótico (ver item Contraindicações). Estudos sobre interação com outros medicamentos não foram realizados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento UROHIPE deve ser armazenado entre +2°C e +8°C ao abrigo da luz. O produto não deve ser exposto à luz antes e após a sua reconstituição.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamentos com o prazo de validade vencido.

Para a sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Depois de preparado, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Embora se recomende utilizar UROHIPE imediatamente após a reconstituição, a solução reconstituída pode ser armazenada até 4 horas quando refrigerada entre +2°C e +8°C e protegida da luz.

Qualquer porção não utilizada deve ser descartada como resíduo biodegradável. Se o produto reconstituído apresentar aglomeração, deve ser agitado suavemente antes da utilização.

Características organolépticas: granulado branco a esbranquiçado com um pouco de pó em um frasco de cor âmbar. O medicamento após reconstituição se apresenta na forma de suspensão.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Precauções especiais de uso:

- Não exponha o conteúdo à luz antes e depois da reconstituição. Use o produto imediatamente após a reconstituição e descarte a parte não utilizada.
- A reconstituição, preparação e administração devem ser realizadas em condições assépticas.

Preparação do Agente

A preparação da suspensão UROHIPE deve ser feita por técnica asséptica. Para evitar a contaminação cruzada, os medicamentos parenterais não devem ser preparados em áreas onde o BCG foi preparado. Recomenda-se uma área separada para a preparação da suspensão UROHIPE. Todos os equipamentos, suprimentos e recipientes em contato com o UROHIPE devem ser manuseados e descartados como biologicamente perigosos. O farmacêutico ou indivíduo responsável pela mistura do agente deve usar luvas e tomar precauções para evitar o contato do BCG com a pele ferida.

Se a preparação não puder ser realizada em área de biocontenção, uma máscara e uma bata devem ser usadas para evitar a inalação de organismos de BCG e a exposição inadvertida à pele ferida.

Reconstituição

Para reconstituição, é utilizado 1 ml de NaCl a 0,9% para cada frasco para injetáveis. No entanto, a solução final (para instilação) é de 50 ml.

Procedimento de reconstituição: Adicione 1 ml de solução salina isotônica isenta de conservante e estéril (NaCl a 0,9%) por meio de uma seringa estéril ao conteúdo de 1 frasco para injetáveis de UROHIPE e deixe repousar por alguns minutos. Agite suavemente o frasco até obter uma suspensão homogênea (Cuidado: Evite agitação vigorosa). O procedimento acima pode ser repetido para reconstituir cada frasco (s) subsequente usado (s).

Preparação da solução para instilação: Transfira a suspensão reconstituída do frasco para injetáveis para uma seringa de 50 ml. Enxágue o frasco vazio com 1 ml de solução salina isotônica estéril. Adicione o líquido de lavagem à suspensão reconstituída na seringa de 50 ml. O procedimento acima pode ser repetido para cada frasco subsequente utilizado. Finalmente, dilua o conteúdo da seringa de 50 ml (adicionando solução salina fisiológica estéril) até um volume total de 50 ml. Misture a suspensão cuidadosamente. A suspensão está agora pronta para uso.

Método de administração: Insira um cateter por técnica asséptica através da uretra na bexiga e drene completamente. Anexe uma seringa de 50 ml contendo a solução preparada ao cateter e instale na bexiga apenas por gravidade, onde deve ser retida por 2 horas. O paciente não deve ingerir nenhum líquido 4 horas antes e 2 horas após a instilação e deve se deitar de bruços nos primeiros 15 minutos após a instilação. O paciente pode mudar a posição, deitando-se de lados alternados a cada 15 minutos, a fim de distribuir o medicamento adequadamente por toda a bexiga. Posteriormente, o paciente deve ser colocado na posição sentada para eliminar o conteúdo instilado. Se houver algum

sangramento ou qualquer outra lesão traumática, o tratamento deve ser adiado por pelo menos 1 semana.

Posologia

O tratamento deve ser iniciado 2-3 semanas após a realização da ressecção transuretral do tumor da bexiga (TURBT). O esquema de tratamento é a instilação repetida semanalmente com UROHIPE (80 mg ou 120 mg - VER ITEM 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) durante as primeiras 6 semanas, seguida de 3 instilações semanais consecutivas aos 3 meses, aos 6 meses e, posteriormente, a cada 6 meses, até 36 meses. Isso significa que um paciente que permanecer livre de tumor após a ressecção inicial receberá um total de 27 instilações em um período de três anos. A escolha da dose (80 ou 120 mg), duração e a frequência do tratamento de manutenção devem ser avaliadas com base na agressividade da doença e na tolerância individual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos são geralmente leves e transitórios. Eles parecem estar diretamente relacionados à contagem cumulativa de UFC de BCG administrada em várias instilações.

Os eventos adversos mais comuns relatados foram disúria, febre, hematúria e frequência. Também são comumente observados mal-estar, febre baixa a média e/ou sintomas semelhantes aos da gripe (febre, calafrios, mal-estar e mialgia) que podem acompanhar as toxicidades irritativas localizadas que podem ser tratadas sintomaticamente. Esses sintomas geralmente aparecem dentro de 4 horas após a instilação e duram de 24 a 48 horas. Os eventos adversos são de natureza leve e diminuem em 2-3 dias com analgésicos e fluidoterapia. **Se um paciente desenvolver febre persistente ou apresentar uma doença febril aguda consistente com infecção por BCG, o tratamento com BCG deve ser interrompido e o paciente imediatamente avaliado e tratado para infecção sistêmica (ver ADVERTÊNCIAS).**

A cistite e as reações inflamatórias granulomatosas típicas que ocorrem na mucosa da bexiga urinária podem ser um componente essencial da atividade antitumoral do medicamento. Os sintomas geralmente desaparecem dentro de 2 dias e não requerem tratamento. A cistite pode ser mais prolongada durante o tratamento de manutenção e, se for grave, 300 mg de isoniazida por dia podem ser administrados com analgésicos até que os sintomas desapareçam.

As infecções sistêmicas por BCG podem ser causadas por cateterismo traumático, perfuração da bexiga ou instilação prematura de BCG após TUR extensiva de um carcinoma superficial da bexiga que pode se manifestar por pneumonite, hepatite, citopenia, vasculite, aneurisma infeccioso e / ou sepse. Pacientes com sintomas de infecção sistêmica por BCG induzida por terapia devem ser tratados adequadamente com medicamentos anti-tuberculose de acordo com os esquemas de tratamentos usados para infecções por tuberculose. Nestes casos, o tratamento adicional com UROHIPE é contraindicado.

- Reação muito comum (> 1/10): Febre, Disúria.

- Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): frequência, urgência de micção, hematúria, cistite, dor suprapúbica, infecção do trato urinário, mal-estar e febre baixa a média e / ou síndrome semelhante à gripe, incontinência urinária.
- Reação incomum ($> 1 / 1.000$ e $\leq 1/100$): Infecções sistêmicas por BCG devido à cateterismo traumático, perfuração da bexiga ou instilação precoce de BCG após TURBT extensiva, que pode se manifestar por pneumonite, hepatite ou citopenia; contração da bexiga; obstrução uretral transitória.
- Reação rara ($> 1 / 10.000$ e ≤ 1.000): Epididimite
- Reação muito rara ($\leq 1 / 10.000$): Prostatite Granulomatosa. Orquite.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há relatos de sobredosagem com este produto. Nenhum estudo foi realizado para avaliar os efeitos da overdose com este produto.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.9271.0004

Responsável técnica:

Andréia Tiemi Ozaki - Farmacêutica Responsável – CRF/SP 43.071

Produzido por:

Serum Institute of India Pvt. Ltd.

Pune, Índia

Registrado e Importado por:

Uno Healthcare Comércio de Medicamentos Ltda.

R. Josefina, nº 200 – 3º andar – Cj. 314 - Vila Progresso – Guarulhos – SP

CNPJ: 13.109.151/0001-24

SAC: 0800 772 8035

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (04/06/2024)

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/09/2022	4658465/22-1	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/09/2022	4658465/22-1	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/09/2022	Alteração responsável técnico; alteração dizeres legais; retirada de complemento de nome comercial.	VP / VPS	Pó liófilo 40 mg embalagem contendo um frasco de 40 mg ou caixa contendo dois cartuchos, cada um contendo um frasco com 40 mg do pó liofilizado cada.
			09/09/2022	4671085/22-0	83. Alteração do nome comercial	21/09/2022			
04/06/2024	0743698/24-0	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	04/06/2024	0743698/24-0	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	04/06/2024	Correções ortográficas	VPS	Pó liófilo 40 mg embalagem contendo um frasco de 40 mg ou caixa contendo dois cartuchos, cada um contendo um frasco com 40 mg do pó liofilizado cada.
		Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/07/2025	0982127/25-9	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/09/2025 RE nº 3.736	Item 7. Cuidados De Armazenamento Do Medicamento	VP/VPS	Pó liófilo 40 mg embalagem contendo um frasco de 40 mg ou caixa contendo dois cartuchos, cada um contendo um frasco com 40 mg do pó liofilizado cada.