



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0191**

BUENOS AIRES, **11 ENE 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011341-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI PASTEUR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos y una nueva presentación de venta para el producto IMMUCYST BCG INMUNOTERAPÉUTICO / BCG (BACILO DE CALMETTE-GUERIN) forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 81 mg/frasco ampolla, autorizado por el Certificado N° 41.474.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos de la Disposición N°: 855/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control, sobre autorización automática para nuevas presentaciones de venta.

JA

M

CA



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0191

Que a fojas 115 y 132 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos y prospectos de fojas 26 a 52, para los prospectos, desglosando de fojas 26 a 34, y de fojas 23 a 25, para los rótulos, desglosando a fojas 23, para la Especialidad Medicinal denominada IMMUCYST BCG INMUNOTERAPÉUTICO / BCG (BACILO DE CALMETTE-GUERIN), propiedad de la firma SANOFI PASTEUR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma SANOFI PASTEUR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IMMUCYST BCG INMUNOTERAPÉUTICO / BCG (BACILO DE CALMETTE-GUERIN), la nueva presentación de venta de envases conteniendo: 1 (un) frasco ampolla con liofilizado sin diluyente, para la especialidad medicinal antes mencionada además de las aprobadas anteriormente.

S

RA

M

Q



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

0191

ARTICULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 41.474 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

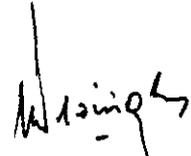
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-011341-11-0

DISPOSICIÓN Nº

js

0191

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

RA

M





ORIGINAL 0191

Proyecto de rótulo

**IMMUCYST®  
BCG INMUNOTERAPÉUTICO**

Polvo para suspensión

Para uso intravesical

Estuche con 1 vial de liofilizado (81 mg).

Industria de origen: Canadiense

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN:**

Cada frasco ampolla de 81 mg de BCG liofilizado contiene:

BCG. (Bacilo de Calmette-Guérin) (\*) ..... 81 mg peso seco  
(\* *subcepa Connaught*)

Excipiente:

Glutamato monosódico (estabilizador) ..... 150 mg (5 % p/v)

No tiene conservantes agregados.

**POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO:** Ver prospecto interno

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

ImmuCyst® deben conservarse entre +2°C y +8°C (en refrigerador).

**En ningún momento debe exponerse ImmuCyst® liofilizado a la luz solar, directa o indirecta. La exposición a la luz artificial debe mantenerse al mínimo.**

**Producto reconstituido:** Ver prospecto interno

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
CERTIFICADO N° 41.474

Elaborado por **Sanofi Pasteur Limited** - Toronto, Ontario, Canadá

Importado por Sanofi Pasteur S.A.

Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

Calle 8 N° 703 (esquina 5) - (1629) - Parque Industrial Pilar - Pcia. de Buenos Aires

ARG 06/11

AA

9

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
APODERADO

ORIGINAL

0191



Proyecto de prospecto

**IMMUCYST®  
BCG INMUNOTERAPÉUTICO**

Polvo para suspensión  
Para uso intravesical

Industria de origen: Canadiense

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN:**

Cada frasco ampolla de 81 mg de B.C.G. liofilizado contiene:

BCG. (Bacilo de Calmette-Guérin) (\*) ..... 81 mg peso seco

(\*) *subcepa Connaught*

Excipiente:

Glutamato monosódico (estabilizador) ..... 150 mg (5 % p/v)

No tiene conservantes agregados.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Para el tratamiento del cáncer de vejiga no músculo invasivo (tumores Ta/ T1 papilares y CIS).

**INDICACIONES**

ImmuCyst® está indicado para uso intravesical en el tratamiento de carcinomas in situ (CIS), primarios o recurrentes de la vejiga urinaria; y para la profilaxis de la recurrencia de CIS de la vejiga urinaria y para la profilaxis posterior a la resección transuretral (RTU) de tumores papilares primarios o recurrentes en estadios Ta y/o T1 o para cualquier combinación de estos cualquiera fuese el tratamiento intravesical precedente.

ImmuCyst® no está indicado como agente inmunizante para la prevención de la tuberculosis.

**DESCRIPCIÓN**

ImmuCyst® es un preparado liofilizado elaborado a partir de la subcepa Connaught del Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), es una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, para el tratamiento del cáncer de vejiga no músculo invasivo (tumores papilares Ta/T1 y carcinomas *in situ* [CIS]).

Los bacilos BCG son viables luego la reconstitución. El producto reconstituido contiene  $10,5 \pm 8,7 \times 10^8$  unidades formadoras de colonias (UFC) por dosis de instilación.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

Al administrarse en forma intravesical como terapia contra el cáncer, el preparado de BCG promueve una inflamación aguda local y reacción granulomatosa sub-aguda con macrofagia e infiltración de leucocitos en el urotelium y en la lámina propia de la mucosa de la vejiga urinaria.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Dosis recomendada**

Una dosis de ImmuCyst® consiste en la instilación intravesical de 81 mg de BCG.

El tratamiento intravesical de la vejiga urinaria debe iniciarse por lo menos 14 días después de una biopsia o RTU, (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y CONTRAINDICACIONES) y consiste en terapia de inducción y de mantenimiento

- El calendario de terapia de inducción consta de una instilación intravesical de ImmuCyst® por semana durante 6 semanas, hasta un total de 6 dosis.
- Según los estudios clínicos realizados con ImmuCyst®, es altamente recomendable seguir con una terapia de mantenimiento luego de la inducción. Después de una pausa de 6 semanas, debe administrarse una dosis intravesical por semana durante 1 a 3 semanas. Luego, se administrará una dosis semanal durante 1 a 3 semanas a los 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses del inicio del tratamiento de inducción.

**Reconstitución del producto liofilizado**

La reconstitución y posterior dilución de una dosis de ImmuCyst® requiere 50 ml de solución salina estéril sin conservantes.

AUXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO

ORIGINAL



01991

La preparación de ImmuCyst® deberá realizarse utilizando una **técnica aséptica**. Se recomienda utilizar un área separada/aislada para la preparación de la suspensión de ImmuCyst® a fin de evitar una contaminación cruzada.

La persona responsable de mezclar el agente debe usar guantes, protección ocular, mascarilla y cofia para evitar la inhalación de bacilos BCG y la exposición accidental de heridas cutáneas a dichos microorganismos/bacilos.

Al manipular y reconstituir ImmuCyst®, debe tenerse cuidado de evitar pinchazos con la aguja.

ImmuCyst® no debe ser manipulado por personas que padezcan deficiencias inmunológicas (Véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**No retirar el tapón de goma del vial.**

Preparar la superficie del vial de ImmuCyst® con un antiséptico adecuado.

Tomar una jeringa de 5 ml y una aguja estéril, y extraer 3 ml de solución salina estéril sin conservantes.

Con la misma jeringa y aguja, perforar el tapón de goma del vial de material liofilizado con la aguja. Sostener el vial de material liofilizado en posición vertical y tirar del émbolo de la jeringa a fin de crear un ligero vacío en el vial. Liberar el émbolo y dejar que el vacío aspire la solución salina de la jeringa hacia dentro del vial de material liofilizado.

Una vez que toda la solución salina haya entrado en contacto con el material liofilizado, retirar la aguja y jeringa.

Agitar con suavidad el vial hasta obtener una suspensión fina y uniforme. Evitar que se forme espuma, ya que impedirá retirar una dosis adecuada. Extraer del vial todo el contenido de material reconstituido con la misma jeringa de 5 ml. Volver a colocar el vial en posición vertical antes de retirar la jeringa.

Volver a diluir el material reconstituido del vial (1 dosis) en solución salina estéril sin conservantes hasta obtener un volumen final de 50 ml para instilación intravesical.

Todo producto reconstituido en el cual se observe floculación o grumos que no se dispersen al agitarlo con suavidad deberá ser descartado.

### Administración

**Solamente para instilación intravesical. No inyectar por vía subcutánea, intradérmica ni endovenosa.**

La dosis se prepara reconstituyendo un vial que contiene 81 mg de BCG liofilizado con 3 ml de solución salina estéril sin conservantes. El BCG reconstituido vuelve a diluirse en solución salina estéril sin agentes conservadores, hasta obtener un volumen total de instilación de 50 ml. (Véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Reconstitución del producto liofilizado).

Se inserta un catéter uretral en la vejiga en **condiciones asépticas**, se drena la vejiga y, a continuación, se instila lentamente la suspensión de 50 ml de ImmuCyst® por gravedad, después de lo cual se retira el catéter.

El paciente retiene la suspensión durante el mayor tiempo posible hasta un máximo de dos horas. El paciente debe estar acostado en posición de decúbito prono durante los primeros 15 minutos después de la instilación. A partir de entonces, se permite al paciente levantarse. Dos horas después de la instilación, todos los pacientes deben orinar en posición sentada por motivos de seguridad higiénica. (Véase ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, y ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD, Instrucciones para la eliminación.) A menos que exista una contraindicación médica, debe indicarse a los pacientes que aumenten la ingestión de líquidos para enjuagar la vejiga en las horas siguientes al tratamiento con BCG.

### Instrucciones de eliminación

El producto no utilizado, el acondicionamiento y todo el equipo y los materiales empleados para la instilación del producto (por Ej.: jeringas, catéteres) deben colocarse inmediatamente en un recipiente para material de peligro biológico y desecharse de acuerdo con los requisitos locales aplicables para este tipo de materiales.

La orina eliminada durante el período de 6 horas posterior a la instilación de ImmuCyst® debe desinfectarse con un volumen equivalente de solución de hipoclorito al 5% (lavandina doméstica sin diluir) y dejarse reposar durante 15 minutos antes de desechar el contenido del inodoro (descarga del inodoro). (Véase ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Información para el paciente.)

RM

9

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
APODERADO

**CONTRAINDICACIONES**

- Reacción de hipersensibilidad sistémica conocida a cualquier componente de ImmuCyst (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FORMAS DE DOSIFICACIÓN, COMPOSICIÓN Y ACONDICIONAMIENTO) o después de una administración anterior de la especialidad medicinal o una especialidad medicinal que contenga las mismas sustancias.
- Debe descartarse la presencia de tuberculosis activa antes de iniciar el tratamiento con ImmuCyst®.
- Síntomas actuales o antecedentes de reacción sistémica al preparado de BCG. (Véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.)
- Enfermedad febril concomitante, infección del tracto urinario o hematuria grave, el tratamiento con ImmuCyst® debe posponerse hasta que se resuelva la afección (Véase ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, ya sea por una enfermedad concurrente (por Ej.: SIDA, leucemia, linfoma), ó terapia inmunosupresora (por Ej.: corticosteroides terapia anticancerosa [fármacos citotóxicos, radiación]). (Véase, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.), debido al riesgo de infección diseminada por el preparado de BCG.
- Debe transcurrir un mínimo de 14 días antes de administrar ImmuCyst® después de una biopsia, RTU o cateterismo traumático.

**ADVERTENCIAS****Advertencias graves****Reacciones sistémicas por el preparado de BCG**

Una reacción sistémica contra BCG, la cual puede resultar fatal, es una enfermedad sistémica granulomatosa que puede producirse después de la exposición al preparado de BCG, si bien es muy infrecuente.

Dado que suele ser difícil aislar bacilos BCG de los órganos afectados, a menudo no queda claro hasta qué punto una reacción de este tipo está causada por un proceso infeccioso en vez de una reacción de hipersensibilidad inflamatoria, por lo cual surge la denominación "reacción sistémica al BCG".

Según la experiencia clínica con BCG intravesical, una "reacción sistémica al preparado de BCG" puede definirse como la presencia de cualquiera de los siguientes signos, si no se detecta ninguna otra etiología para explicarlos: fiebre  $\geq 39,5$  °C durante 12 horas; fiebre  $\geq 38,5$  °C durante 48 horas; neumonitis; hepatitis; disfunción de otros órganos fuera del tracto genitourinario con inflamación granulomatosa observada en la biopsia, o los signos clásicos de sepsis, como colapso circulatorio, distrés respiratorio agudo y coagulación intravascular diseminada (Véase REACCIONES ADVERSAS).

Si bien es inusual, es mucho más probable que se produzca una reacción sistémica al preparado de BCG si se administra ImmuCyst® dentro de los 14 días a una biopsia, una RTU o un cateterismo vesical traumático (asociado a hematuria).

**Aspectos generales**

Solamente para instilación intravesical. No inyectar por vía subcutánea, intradérmica ni endovenosa

**Aspectos cardiovasculares**

No se ha determinado el riesgo de infecciones ectópicas por el preparado de BCG, pero se considera que es muy reducido. Asimismo, puede producirse la infección por el preparado de BCG de aneurismas, injertos arteriales y dispositivos cardíacos. Los beneficios de la terapia con el preparado de BCG deben evaluarse con prudencia frente a la posibilidad de infección ectópica por el preparado de BCG en pacientes con aneurismas arteriales o dispositivos prostéticos de cualquier tipo.

**Aspectos genitourinarios**

Algunas infecciones del tracto genitourinario masculino (orquitis/epididimitis) han sido refractarias a una terapia antimicobacteriana con múltiples fármacos y requirieron orquiectomía.

Si se produce una infección bacteriana del tracto urinario (ITU) durante el transcurso del tratamiento con ImmuCyst, deberá suspenderse la instilación de ImmuCyst hasta la resolución completa de la ITU bacteriana, por dos motivos: 1°) la combinación de una ITU y de cistitis inducida por el preparado de BCG podría llevar en efecto a una infección

ORIGINAL



graves para el tracto genitourinario, y 2º) como los bacilos BCG son sensibles a una amplia variedad de antibióticos, la administración de agentes antimicrobianos podría disminuir la eficacia de ImmuCyst®.

#### **Hipersensibilidad**

En muy raras ocasiones se ha reportado una reacción alérgica aguda después de la inyección intradérmica de la vacuna BCG para la prevención de la tuberculosis y, por lo tanto, debe tenerse en cuenta esta posibilidad al administrar ImmuCyst® por vía intravesical.

El tapón del vial de este producto contiene látex (goma natural), que puede causar reacciones alérgicas.

#### **Sistema inmune**

En pacientes con afecciones que en el futuro pudieran requerir una inmunosupresión obligatoria (por Ej. en espera de un trasplante de órganos, miastenia gravis), la decisión de tratar con ImmuCyst® debe considerarse con prudencia.

Los tratamientos que incluyen inmunosupresores y/o radiación interfieren con la respuesta inmune a ImmuCyst® y aumentan el riesgo de infección diseminada por BCG.

A raíz del riesgo de infección por BCG, ImmuCyst® no debe utilizarse en pacientes inmunosuprimidos o en personas con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, ya sea debido a una enfermedad concurrente (por Ej. SIDA, leucemia, linfoma), terapia anticancerosa (por Ej. fármacos citotóxicos, radiación) o terapia inmunosupresora (por Ej. corticosteroides).

El tratamiento intravesical con ImmuCyst® puede inducir una respuesta positiva al derivado de proteína purificada (PPD) (Véase INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Debe determinarse la reactividad ante PPD del paciente antes de la administración de ImmuCyst®.

ImmuCyst® no debe ser manipulado por personas con deficiencias inmunológicas.

#### **Consideraciones perioperatorias**

Debe transcurrir un mínimo de 14 días antes de que se administre ImmuCyst® luego de una biopsia, resección transuretral o cateterización traumática. No debe haber evidencias de hematuria antes de la instilación de ImmuCyst®.

#### **Sensibilidad/Resistencia**

**ImmuCyst® no es sensible a la pirazinamida.**

#### **Advertencias relacionadas con eventos serios y eventos adversos graves**

A fin de prevenir infecciones graves, evitar traumatismos y/o la introducción de contaminantes en el tracto urinario, debe transcurrir un mínimo de 14 días antes de que se administre ImmuCyst® luego de una cateterización traumática (Véase CONTRAINDICACIONES). Posteriormente, el calendario de tratamiento debe retomarse como si no se hubiese producido ninguna interrupción en la terapia.

**Los pacientes deben ser monitoreados en caso de presentar síntomas y signos de toxicidad luego de cada tratamiento intravesical. Si un paciente presenta fiebre persistente o enfermedad febril aguda (que se condice con una infección por BCG) las instilaciones con BCG deben ser discontinuadas permanentemente, se debe evaluar el paciente de inmediato, consultar a un especialista en enfermedades infecciosas y tratar la infección por BCG (Ver CONTRAINDICACIONES).**

Como terapia estándar contra una infección por BCG, deberá iniciarse a la brevedad un tratamiento con dos o más agentes antimicobacterianos mientras se lleva a cabo una evaluación diagnóstica que incluya cultivos. No se recomienda seguir una terapia de un único antibiótico. Un resultado negativo de los cultivos no necesariamente descarta una infección.

### **PRECAUCIONES**

#### **Precauciones de manipulación**

Manipular como sustancia infecciosa.

ImmuCyst® contiene micobacterias vivas atenuadas y debe prepararse y manipularse con una técnica aséptica. (Véase POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, Reconstitución del producto liofilizado). Se han reportado infecciones por BCG en profesionales de la salud encargados de la preparación del BCG para su administración.

Se han reportado infecciones intrahospitalarias en pacientes inmunocomprometidos que recibieron con fármacos parenterales preparados en áreas en las que se preparaba el preparado de BCG.

LUZANA MONTIEL LUNA DIRECTORA TÉCNICA  
CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO



# ORIGINAL

## Poblaciones especiales

ImmuCyst® no está recomendado para el tratamiento profiláctico luego de una resección transuretral de tumores papilares en estadio TaG1, a menos que se considere que existe un riesgo elevado de recurrencia del tumor.

En pacientes con capacidad pequeña de vejiga, debe evaluarse el mayor riesgo de contracción de la vejiga en la decisión de tratamiento con ImmuCyst®.

Los pacientes bajo terapia antimicrobiana por otras infecciones deberán ser evaluados para definir si la terapia podría disminuir la eficacia de ImmuCyst® (Véase INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones entre fármacos.)

### Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción en animales con ImmuCyst®. Tampoco se sabe si ImmuCyst® puede causar lesiones fetales cuando se administra a mujeres embarazadas ni si puede afectar a la capacidad reproductora. ImmuCyst® debe administrarse a las mujeres embarazadas sólo si es claramente necesario. Debe recomendarse a las mujeres que no se embaracen durante el tratamiento con ImmuCyst®.

### Lactancia

No se sabe si ImmuCyst® se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana y debido a la posibilidad de que ImmuCyst® provoque reacciones adversas graves en niños lactantes, se recomienda suspender la lactancia natural si la madre requiere tratamiento con ImmuCyst®.

### Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de ImmuCyst® para el tratamiento del cáncer superficial de la vejiga urinaria en niños. Por consiguiente, ImmuCyst® no debe usarse en niños.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Tratamientos inmunosupresores

Los tratamientos que incluyen inmunosupresores y/o radiación interfieren con la respuesta inmune a ImmuCyst y aumentan el riesgo de infección diseminada por BCG. (Véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.)

### Interacciones entre fármacos

El tratamiento intravesical con ImmuCyst puede inducir una respuesta positiva al derivado de proteína purificada (PPD), lo cual podría complicar interpretaciones futuras de reacciones de pruebas cutáneas a PPD cuando se utiliza para diagnosticar infecciones micobacterianas sospechadas. Debe determinarse la reactividad ante PPD del paciente antes de la administración de ImmuCyst®.

### Fármacos antibacterianos

La terapia antimicrobiana contra otras infecciones puede interferir con la efectividad de ImmuCyst®. Los pacientes bajo terapia antimicrobiana deberán ser evaluados para definir si la terapia podría disminuir la eficacia de ImmuCyst®.

### Fármacos antituberculosos

No deben utilizarse fármacos antituberculosos como profilaxis para prevenir los efectos secundarios locales de irritación posteriores a ImmuCyst®. No existen datos que indiquen que los síntomas agudos locales del tracto urinario usuales con la administración intravesical de preparado de BCG se deban a una infección micobacteriana.

**ImmuCyst® no es sensible a la pirazinamida.**

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Puede producirse fiebre, escalofríos, malestar, síntomas similares a la gripe, aumento de la fatiga o de los síntomas urinarios (como ardor o dolor al orinar). Sin embargo, debe aconsejarse a los pacientes que notifiquen a su médico si alguno de estos síntomas se extiende más de 48 horas o se agrava. Los pacientes también deben notificar a su médico si experimentan alguno de los siguientes síntomas: aumento de los síntomas urinarios (por ejemplo, urgencia, frecuencia de la micción, sangre en la orina), dolor en las articulaciones, trastornos oculares (como dolor, irritación o enrojecimiento), tos, rash cutáneo, ictericia, náuseas o vómitos.

DK

9

ROXANA MONTEILONE  
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO



0191

ORIGINAL

Debido a que ImmuCyst® contiene micobacterias vivas, la orina que se excreta también puede contener bacterias vivas. Se debe aconsejar a los pacientes seguir los procedimientos adecuados de control de infecciones para que sus familiares y las personas que estén en contacto estén protegidos contra la infección.

Los pacientes que vivan con personas inmunocomprometidas (bajo quimioterapia, etc.) o muy próximos a ellas deberán tener cuidado especial de evitar transmitir inadvertidamente una infección por BCG a tales personas susceptibles. ImmuCyst® debe retenerse en la vejiga el mayor tiempo posible hasta 2 horas y después se evacua. Para evitar la transmisión del BCG a terceros, durante 6 horas después del tratamiento los pacientes deberán orinar sentados para evitar que la orina salpique.

ImmuCyst® debe retenerse en la vejiga durante el mayor tiempo posible hasta un máximo de 2 horas y posteriormente se elimina por micción. Para evitar la transmisión del BCG a otras personas, durante las 6 horas posteriores al tratamiento los pacientes deben orinar sentados para evitar salpicaduras de orina. La orina eliminada durante este período debe desinfectarse con un volumen equivalente de blanqueador doméstico durante 15 minutos antes de desecharla. A menos que exista alguna contraindicación médica, debe indicarse a los pacientes que aumenten la ingestión de líquidos para enjuagar la vejiga durante varias horas después del tratamiento con ImmuCyst®. Los pacientes pueden experimentar ardor en la primera micción después del tratamiento.

#### REACCIONES ADVERSAS

La información sobre eventos adversos se obtiene a partir de estudios clínicos y de la experiencia post-comercialización en todo el mundo.

La administración de ImmuCyst® causa una respuesta inflamatoria en la vejiga y puede provocar signos y síntomas de cistitis. (Véase la Tabla 1). Estas reacciones pueden considerarse hasta cierto punto como evidencia de que el preparado de BCG está provocando la respuesta deseada, pero se debe monitorear al paciente con atención. Se reportan síntomas de irritabilidad vesical en aproximadamente el 50% de los pacientes que reciben ImmuCyst®; los síntomas suelen comenzar a las pocas horas después de la instilación y duran de 6 a 48 horas. En general, los síntomas se observan después de la tercera instilación y su gravedad tiende a aumentar después de cada administración. No se ha estudiado el mecanismo de acción de los efectos secundarios de irritación, pero se condice con un mecanismo inmunológico. No existen evidencias de que la reducción de la dosis o el tratamiento con fármacos antituberculosos puedan prevenir o reducir los síntomas de irritación de ImmuCyst®.

#### Reacciones adversas al fármaco observadas en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, los índices de reacciones adversas al fármaco observados en los estudios clínicos tal vez no reflejen los índices observados en la práctica y no deben compararse con los índices registrados en los estudios clínicos con otros fármacos. La información sobre reacciones adversas al fármaco obtenidas en estudios clínicos resulta útil para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco y para desarrollar reglas de aproximación.

Los eventos adversos se organizan por categorías de frecuencia mediante la siguiente convención:

- Muy frecuentes:  $\geq 10\%$
- Frecuentes:  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$
- Poco frecuentes:  $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$
- No frecuentes:  $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$
- Muy infrecuentes:  $< 0,01\%$  (incluidos los casos aislados)

#### Datos de estudios clínicos

La información de seguridad clínica sobre ImmuCyst® está basada en un conjunto de datos de 699 pacientes tratados con ImmuCyst® en 2 estudios clínicos.

Durante el estudio clínico SWOG 8507, 587 pacientes recibieron un ciclo de terapia de inducción que consistía en una instilación por semana durante 6 semanas (un total de 6 instilaciones). Tras una pausa de 6 semanas, 247 de estos pacientes se aleatorizaron para recibir un ciclo de terapia de mantenimiento que consistía en 1 instilación por semana durante 3 semanas, administradas a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses después del inicio del tratamiento de inducción (un total de 27 instilaciones).

La siguiente tabla presenta la frecuencia de los eventos adversos de cualquier gravedad informados durante los ciclos de inducción y mantenimiento del tratamiento.

ORIGINAL

0197



respectivamente, en el estudio SWOG 8507. Las notas al pie identifican los eventos adversos informados como graves (grado  $\geq 3$ ) de manera poco frecuente y frecuente, respectivamente.

Tabla 1: Estudio SWOG 8507, reacciones adversas

	Inducción	Mantenimiento
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección del tracto urinario	Frecuentes	Frecuentes*
Infección sistémica	Poco frecuentes†	Poco frecuentes*
Infección pulmonar	Poco frecuentes†	No inf.
Infección	Poco frecuentes	No inf.
Cistitis	Poco frecuentes	Frecuentes*
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>		
Anemia	Poco frecuentes	No inf.
Leucopenia	Poco frecuentes	No inf.
Coagulopatía/trombocitopenia	Poco frecuentes†	No inf.
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		
Anorexia	Frecuentes*	Frecuentes*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Mareos	Poco frecuentes	No inf.
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Trastorno cardíaco (no clasificado)	Poco frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náusea/vómitos	Frecuentes*	Frecuentes*
Diarrea	Poco frecuentes	Frecuentes*
Dolor abdominal	Poco frecuentes	No inf.
Constipación	No inf.	Poco frecuentes
Mucositis/úlceras/estomatitis	Poco frecuentes	No inf.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Compromiso hepático	Poco frecuentes†	Frecuentes
Hepatitis granulomatosa	Poco frecuentes*	No inf.
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		
Rash cutáneo	Poco frecuentes*	Frecuentes
Reacción cutánea de hipersensibilidad	No inf.	Poco frecuentes*
Absceso de la piel	No inf.	Poco frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Artralgia/mialgia/artritis	Poco frecuentes	Frecuentes*
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Disuria	Muy frecuentes‡	Muy frecuentes‡
Hematuria	Muy frecuentes§	Muy frecuentes‡
Frecuencia urinaria	Muy frecuentes‡	Muy frecuentes‡
Urgencia urinaria	Frecuentes*	Muy frecuentes‡
Calambres/dolores de vejiga	Frecuentes*	Frecuentes‡
Incontinencia urinaria	Poco frecuentes*	Frecuentes*
Toxicidad renal	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Contracción de la vejiga	Poco frecuentes*	Frecuentes‡
Obstrucción uretral	Poco frecuentes*	No inf.
Tejidos en orina	No inf.	Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema reproductor y de las mamas</b>		
Dolor genital	Poco frecuentes	No inf.
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>		
Fiebre	Muy frecuentes*	Muy frecuentes‡
Malestar	Muy frecuentes*	Muy frecuentes‡
Escalofríos	Muy frecuentes*	Muy frecuentes‡
Fatiga	Frecuentes*	Poco frecuentes

\* Estos eventos se han informado con una gravedad de grado =3 y calificado como poco frecuentes.

† Estos eventos se han informado con una gravedad de grado  $\geq 3$  y calificado como poco frecuentes.

‡ Estos eventos se han informado con una gravedad de grado =3 y calificado como frecuentes.

§ Estos eventos se han informado con una gravedad de grado  $\geq 3$  y calificado como frecuentes.

No inf.: No informado.

AA

7

ROXANA MONTMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO

ORIGINAL

0197



En el estudio clínico SWOG 8216, se aleatorizaron 127 pacientes para que recibieran ImmuCyst® por vía intravesical una vez a la semana durante 6 semanas, con una instilación única extra a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses luego de iniciado el tratamiento. Se informaron también en este estudio los mismos eventos adversos que muestra la Tabla 1, así como los siguientes:

• **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

Dolor en el costado: Poco frecuente

**Datos obtenidos de la experiencia posterior a la comercialización**

Los siguientes eventos adversos adicionales se han informado espontáneamente durante el uso posterior a la comercialización de ImmuCyst® en todo el mundo. Como estos eventos se informan de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al producto. La decisión de incluir estos eventos en la información del producto se basa en uno o más de los siguientes factores: 1) gravedad del evento, 2) frecuencia con que se informa o 3) contundencia de la relación causal con ImmuCyst®.

**Infecciones e infestaciones**

Infección por BCG (infrecuente): El BCG puede diseminarse luego de su administración por la vía intravesical. Se han informado infecciones graves, que incluyen sepsis con mortalidad asociada. Se han informado asimismo infecciones por BCG en ojos, pulmones, hígado, huesos, médula ósea, riñones, ganglios linfáticos regionales, peritoneo, tracto genitourinario (orquitis/epididimitis) y próstata (por Ej. prostatitis granulomatosa).

Infección por BCG de aneurismas y dispositivos prostéticos (incluidos injertos arteriales, dispositivos cardíacos y articulaciones artificiales).

Tras la administración de ImmuCyst® se han informado síntomas en las articulaciones (artritis, artralgia), síntomas oculares (incluida conjuntivitis, uveítis, iritis, queratitis, coriorretinitis granulomatosa), síntomas urinarios (incluida uretritis), rash cutáneo solo o en combinación (síndrome de Reiter). En los informes de síndrome de Reiter, el riesgo parece ser más elevado en los pacientes HLA-B27 positivos.

Absceso renal (muy infrecuente).

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Neumonía, enfermedad pulmonar intersticial.

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo**

Eritema nodoso.

**Trastornos renales y urinarios**

Falla renal, pielonefritis, nefritis (incluye nefritis tubulointersticial, nefritis intersticial y glomerulonefritis).

Retención urinaria (incluye taponamiento vesical y sensación de orina residual).

**Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración**

Síntomas similares a la gripe (infrecuentes).

**Análisis (pruebas de laboratorio)**

Aumento o cantidad anormal de creatinina en sangre o nitrógeno ureico en sangre (BUN).

**SOBREDOSIS**

No se cuenta con antecedentes.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o en su defecto a los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

O comunicarse con el Departamento Médico de Sanofi Pasteur S.A. (011) 4732-5900

**PRESENTACIÓN**

Estuche con 1 vial de liofilizado (81 mg).

El vial es de vidrio tipo 1 color ámbar. El tapón del vial contiene látex (goma natural).

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

ImmuCyst® deben conservarse entre +2°C y +8°C (en refrigerador).

ANNA MONTENILONE  
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMINGUE  
APODEFADO

ORIGINAL

0191



**En ningún momento debe exponerse ImmuCyst® liofilizado a la luz solar, directa o indirecta. La exposición a la luz artificial debe mantenerse al mínimo.**

**Producto reconstituido:**

Para reconstitución y posterior dilución se deben usar 50 ml de solución salina estéril sin conservantes (cloruro de sodio 0,9%).

Una vez reconstituido, el producto deberá utilizarse de inmediato.

El producto reconstituido no debe exponerse a la luz solar directa o indirecta. La exposición a la luz artificial también debe mantenerse al mínimo.

Si se produce una demora inevitable entre la reconstitución y la administración, no deberá superar las 2 horas a una temperatura de entre +2°C y 25°C.

Todo producto reconstituido en el cual se observe floculación o grumos que no se dispersen al agitarlo con suavidad deberá ser descartado.

**PERÍODO DE VIDA ÚTIL**

No debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en el vial, ya que después de esa fecha puede estar inactivo.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

CERTIFICADO N° 41.474

Elaborado por **Sanofi Pasteur Limited** - Toronto, Ontario, Canadá

Importado por Sanofi Pasteur S.A.

Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

Calle 8 N° 703 (esquina 5) - (1629) - Parque Industrial Pilar - Pcia. de Buenos Aires

ARG 06/11

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO