



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2873-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 22 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-006157-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006157-17-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada CULTIVO BCG SSI / CULTIVO DEL BACILO DE CALMETTE GUERIN, forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO, autorizada por el certificado N° 45.971.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 198 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada CULTIVO BCG SSI / CULTIVO DEL BACILO DE CALMETTE GUERIN, forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO, autorizada por el certificado N° 45.971.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.971 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Acéptase el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2018-03148384-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-03148426-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006157-17-7

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.22 09:31:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=FCUIT
30715117564
Date: 2018.03.22 09:31:32 -03'00'



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

CULTIVO BCG SSI
CULTIVO DEL BACILO DE CALMETTE GUERIN 30 mg
(BCG Cepa Danesa 1331)

Injectable liofilizado – Uso intravesical

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Danesa

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

Cultivo de Mycobacterium Bovis (BCG Cepa Danesa 1331 equiv. a alrededor de $2,5 \times 10^8$ UFC)	30 mg
Glutamato sódico	40 mg

ACCION TERAPEUTICA

El cultivo SSI de BCG para inmunoterapia es una preparación liofilizada de Mycobacterium Bovis atenuados (BCG), Cepa Danesa 1331. No se trata de una vacuna contra el cáncer.

INDICACIONES

El cultivo de BCG SSI no es una vacuna para prevención del cáncer.

Este producto está indicado como tratamiento del carcinoma urotelial superficial in situ (CIS) de la vejiga y como coadyuvante terapéutico después de la resección transuretral (RTU) de un carcinoma papilar superficial de vejiga (primario o recurrente) estadio TA (grado 2 ó 3) o T1 (grado 1, 2 ó 3).

Se recomienda únicamente para los tumores papilares de estadio TA grado 1 si se considera que el riesgo de recurrencia es elevado.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Tratamiento de inducción

La dosis recomendada para inmunoterapia o inmunoprofilaxis es de 4 frascos-ampolla (120 mg en total) en una suspensión de 50 ml de solución salina isotónica, libre de preservadores, administrada en forma intravesical, una vez por semana, durante 6 semanas. Esta dosis no debería ser excedida.

Nunca debe ser administrado en forma intravenosa, subcutánea o intramuscular

Cuando se usa como terapia coadyuvante después de RTU de un carcinoma urotelial superficial de la vejiga, el tratamiento 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 curado.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento está indicado para todos los pacientes y consiste en una instilación semanal durante 3 semanas consecutivas en los

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF 2018-03148384-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

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

Reconstitución de la solución, vía de administración y modo de uso

Solo para uso intravesical: No utilizar en otra vía de administración que la indicada.

Forma de preparación

Debe realizarse la manipulación en condiciones asépticas, con mascarilla y guantes de protección, y evitar la contaminación cruzada. Se ha citado infecciones sistémicas por BCG en pacientes que recibieron fármacos parenterales preparados en zonas donde previamente se había preparado la BCG.

Evitar la diseminación de BCG en aerosol e inhalación, por ejemplo realizando las preparaciones en una cámara de flujo laminar vertical (de seguridad biológica). Asimismo, deberá evitarse la exposición de la piel dañada al BCG

Se sugiere invertir varias veces cada frasco-ampolla previo a la dilución para impedir que quede adherido el liofilizado al frasco-ampolla. Agregue 2 - 3 ml de solución salina estéril al 0,9% sin conservadores a cada frasco-ampolla. Agite en forma circular. Se obtiene una suspensión homogénea y levemente turbia. El contenido de los 4 frascos-ampollas se deben trasladar a una jeringa de 50 ml y agregar cantidad suficiente de solución salina estéril hasta obtener un volumen final de 50 ml.

Deberá prepararse la solución poco antes de su uso (menos de 4 horas). La solución resuspendida debe permanecer al abrigo de la luz.

La solución reconstituida no utilizada dentro de las 4 horas, deberá ser descartada.

Una vez realizada la instilación intravesical, el paciente deberá ser instruido a retener la misma en la vejiga durante 2 horas. En pacientes con capacidad vesical limitada, una restricción de líquidos durante 3 a 6 horas previas a la instilación puede ser recomendable.

Al transcurrir las 2 horas, los pacientes deberán evacuar la orina en posición sentada, por razones de seguridad. La orina evacuada durante las 6 horas posteriores a la instilación, deberá ser desinfectada con volúmenes iguales de solución de hipoclorito al 5% y dejarla actuar durante 15 minutos antes de dejar correr el agua.

Sólo se deben usar lubricantes en pequeñas cantidades durante la cateterización, ya que grandes cantidades pueden inhibir la viabilidad de BCG.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

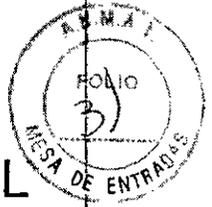
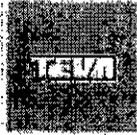
IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148384-APN-DERM#ANMAT

100



ORIGINAL

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citokinas e inmunomoduladores. Otras citokinas e inmunomoduladores; código ATC: L03AX

BCG cultivo es un estimulante inmunológico. Tiene actividad antitumoral, pero se desconoce el mecanismo de acción exacto. Los datos obtenidos en los estudios sugieren que tiene lugar una respuesta inmune activa no específica. 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 BCG puede unirse específicamente a la fibronectina de la pared vesical. Sin embargo, la mayor parte se elimina en la primera descarga de orina 2 horas después de la instilación.

CONTRAINDICACIONES

- Infecciones del tracto urinario. En caso de desarrollarse durante el tratamiento, debe suspenderse la terapia con 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 empezar el tratamiento con BCG.
- Tratamiento con fármacos antituberculosos como la estreptomina, el ácido para-aminosalicílico (PAS), la isoniacida (INH), la rifampicina y el etambutol.
- Deficiencia de la respuesta inmunitaria ya sea de origen congénito, adquirido, yatrogénico, por fármacos u otra terapia.
- Serología VIH positiva.
- Embarazo y lactancia.
- Fiebre, a no ser que la causa de la fiebre sea de origen conocido.

ADVERTENCIAS

Antes de proceder a la primera instilación intravesical debe realizarse la prueba de la tuberculina. En caso de ser positiva la prueba, la instilación intravesical sólo está contraindicada si se demuestra clínicamente la existencia de una infección de tuberculosis activa.

- BCG cultivo es un agente infeccioso y puede producir una infección local o sistémica por BCG. Se deben tomar precauciones durante la administración, para no introducir contaminantes en el tracto urinario o no traumatizar

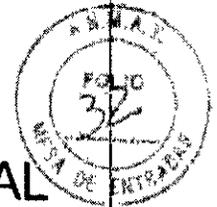
IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148384-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

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 BCG a tales pacientes hasta que la mucosa vesical esté recuperada.

- La reconstitución, preparación de la suspensión de 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.
- En pacientes con factores de riesgo conocidos de infección por VIH, se recomienda realizar las pruebas pertinentes antes de iniciar el tratamiento con BCG.
- BCG no debe ser administrado por vía intravenosa, subcutánea ni intramuscular.
- El uso de BCG puede sensibilizar a los pacientes, provocando una reacción positiva a la prueba de la tuberculina.
- Por razones de seguridad se desaconseja mantener relaciones sexuales durante la primera semana después de la instilación de BCG, o bien se recomienda el uso de preservativo.
- El derrame de la suspensión de BCG puede causar contaminación. En cualquier caso de derrame, debe limpiarse cubriendo durante 10 minutos como mínimo con papel de celulosa empapado con un desinfectante tuberculocida, como por ejemplo lejía. Todos los materiales de desecho deberán eliminarse como material contaminante.
- Puede producirse una exposición accidental a la BCG de los profesionales sanitarios por autoinoculación, exposición dérmica, por una herida abierta o por inhalación o ingestión de la suspensión de BCG. Aunque en general, la exposición a la BCG no produce reacciones adversas significativas para la salud en individuos sanos, debe evitarse la exposición a BCG durante la manipulación y preparación de la misma.
- En todo caso, si se sospecha de autoinoculación accidental de 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 BCG.

El producto BCG Cultivo SSI contiene bacterias vivas de *Micobacterium Bovis* (Bacilo Calmette Guerin) y, aunque raro, el tratamiento con el mismo puede ser seguido de infección local o sistémica. El tratamiento con BCG Cultivo SSI debería discontinuarse si una infección con bacilos (BCG) local o sistémica ocurriera. En estos casos se debería buscar el consejo de un especialista en enfermedades infecciosas. No hay un criterio definido acerca de la sensibilidad a los antibióticos en estos casos. Si se utiliza el criterio de la cepa de BCG

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148384-APN-DERM#ANMAT

W



ORIGINAL

para *Mycobacterium tuberculosis*, se debe tener en cuenta lo siguiente: la cepa danesa BCG 1331 es susceptible a la mayoría de las drogas anti-tuberculosas de uso general. Sin embargo, el CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) de isoniacida para esta cepa es 0.4.mg/l [según lo determinado por Bactec 460]. Cuando el CIM es 0.4 mg/l no hay consenso si *Micobacterium bovis* debe ser clasificada como sensible, medianamente sensible o resistente a isoniacida. Sin embargo, basado en los criterios fijados para *Mycobacterium tuberculosis*, la cepa debería ser considerada medianamente sensible a isoniacida y completamente sensible a Estreptomocina, Rifampicina y Etambutol.

PRECAUCIONES Y POBLACIONES ESPECIALES

En pacientes con conocidos factores de riesgo para HIV se recomienda testear la posibilidad de poseer esta enfermedad antes de iniciar el tratamiento con BCG.

Debido a que su administración causa una respuesta inflamatoria en la vejiga, y ha sido asociada con hematuria, aumento en la frecuencia urinaria, disuria e infección bacteriana del tracto urinario, se indica un cuidadoso monitoreo del tracto urinario. Si existe un incremento en la sintomatología existente del paciente o si los mismos persisten o si alguno de ellos se desarrolla, deberá evaluarse la existencia infección del tracto urinario o toxicidad por BCG.

Dado que han ocurrido casos severos por infección sistémica por BCG, los pacientes deberán ser estrechamente monitoreados para síntomas de dicha infección. La terapia con BCG deberá detenerse ante cualquier sospecha de infección sistémica (ej.: hepatitis granulomatosa).

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 pediátrico:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Embarazo y Lactancia:

El uso del cultivo de BCG SSI deberá evitarse durante el embarazo o lactancia, debido a que no hay datos disponibles de los efectos sobre el feto o sobre la excreción en la leche materna.

Interacciones medicamentosas:

BCG es sensible a los agentes quimioterápicos antituberculosos comúnmente utilizados, como ser estreptomocina, isoniacida, rifampicina, etambutol, etc. Se ignora si se producen interacciones durante la instilación intravesical de Cultivo BCG SSI o si tales interacciones conllevan una reducción clínicamente relevante de la actividad reproductora de Cultivo BCG SSI. Por lo tanto no puede efectuarse una valoración definitiva en cuanto a la posible influencia de la terapia concomitante con antibióticos sobre la acción antitumoral de Cultivo BCG SSI. Si un paciente está sometido a un tratamiento con antibióticos,

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar IF-2018-03148384-APN-DERM#ANMAT

165



ORIGINAL

debería considerarse el retrasar la instilación intravesical hasta haber finalizado la terapia con antibióticos.

Las drogas depresoras de la médula ósea y/o inmunosupresores y/o terapia radiante pueden alterar la respuesta al producto o incrementar el riesgo de osteomielitis o infección por BCG diseminada.

EFFECTOS ADVERSOS Y COLATERALES

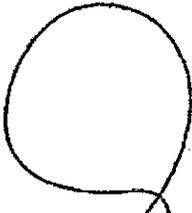
La toxicidad y las reacciones adversas aparecen directamente relacionadas con el recuento acumulado de UFC de BCG, administradas durante el número total de instilaciones. Aproximadamente el 90% de los pacientes desarrollan síntomas de irritación local en la vejiga. Se dan muy frecuentemente polaquiuria 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 requiere 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 isoniazida (300 mg 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 ($\geq 1/1.000$ 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:


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

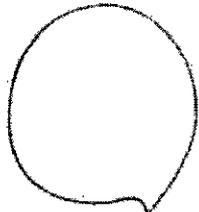
Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148384-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

Frecuencia	Clasificación por órganos y sistemas	Términos preferentes
Muy frecuentes (>1/10)	Trastornos renales y urinarios	Cistitis, disuria, polaquiuria, hematuria
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad de tipo gripal, pirexia, malestar general, fatiga
Frecuentes (>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 (>1/1.000 a <1/100)	Infecciones e infestaciones	Infecciones por Mycobacterium tuberculosis ¹
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Pancitopenia, trombocitopenia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, sarpullido y exantema NCOG ¹



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



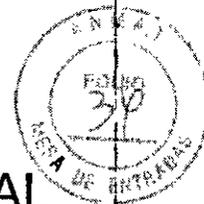
IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148384-APN-DERM#ANMAT

16



ORIGINAL

	Trastornos renales y urinarios	Constricción de la vejiga, piuria, retención urinaria, obstrucción ureteral
	Exploraciones complementarias	Enzimas hepáticas elevadas
Raras (>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, lupus 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 ¹ , hiperestesia ¹ , parestesia, somnolencia, cefalea, hipertonia, neuralgia ³
	Trastornos oculares	Conjuntivitis
	Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo ³
	Trastornos vasculares	Hipotensión
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquitis, disnea, rinitis
	Trastornos gastrointestinales	Dispepsia ³ , flatulencia ³
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, hiperhidrosis
	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 ³
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, edema periférico, granuloma ²
Exploraciones complementarias	Antígeno prostático específico elevado, peso disminuido	

* NC: no clasificados en otro sitio

¹ Término de Alto Nivel en vez de Término preferente

² Se han observado lesiones granulomatosas en diversos órganos, como la aorta, vejiga, epididimo, tracto gastrointestinal, riñones, hígado, pulmones, nódulos linfáticos, peritoneo y próstata.

³ Sólo casos aislados notificados durante el proceso de farmacovigilancia: frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148384-APN-DERM#ANMAT

Res

- Respecto a las reacciones de malestar general, fiebre de baja a moderada y/o síntomas de tipo gripal (fiebres, 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 de 24 a 48 horas. La fiebre superior a 39°C, se resuelve típicamente, dentro de las 24 a 48 horas, al 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 es 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 período 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 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 isoniacida se administran cuando se aprecian signos de infección activa no sistémica por BCG.

SOBREDOSIFICACION

No se conocen casos bien documentados de sobredosificación. La sobredosis se produce cuando se administra más de una ampolla de Cultivo BCG SSI en una instilación. En caso de sobredosis, debe cuidarse la aparición de signos de infección sistémica por BCG, y en caso necesario debería administrarse tuberculostáticos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-5668/2247

Hospital Posadas: (011) 4654-8648/4658-7777

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.Ivax.com.ar IF-2018-03148384-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

CONSERVACION

Mantener entre 2°C y 8°C. Proteger de la luz, tanto el producto liofilizado como la solución reconstituida (no exponer a la luz solar directa o indirecta). Reducir al mínimo la exposición a la luz artificial interior.

PRESENTACION

Envases conteniendo 4 frascos-ampollas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 45.971

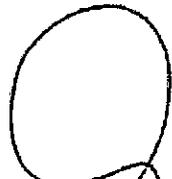
Elaborado en A/J Vaccines A/S, en Copenhague, Dinamarca
Importado y distribuido por: IVAX Argentina S.A.-Suipacha 1111, piso
18 (C1008AAW) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia medica y no puede repetirse sin nueva receta medica."

FECHA DE ÚLTIMA REVISION:

[LOGO]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148384-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-03148384-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 18 de Enero de 2018

Referencia: 6157-17-7 PROSPECTO CULTIVO BCG SSI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.01.18 18:52:02 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018 01 18 18 52 03 -0300



Prospecto: información para el usuario

CULTIVO BCG SSI

CULTIVO DEL BACILO DE CALMETTE GUERIN 30 mg

(BCG Cepa Danesa 1331)

Inyectable liofilizado – Uso intravesical

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Danesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es BCG SSI y para qué se utiliza
2. Antes de usar BCG SSI
3. Cómo usar BCG SSI
4. Posibles efectos adversos BCG SSI
5. Conservación de BCG SSI
6. Información adicional

1. Qué es BCG SSI y para qué se utiliza

BCG SSI pertenece al grupo de medicamentos de los denominados inmunomoduladores, los cuales actúan sobre el sistema de defensas del organismo.

Concretamente este medicamento puede estimular su sistema inmunitario.

BCG SSI se utiliza para el tratamiento de varios tipos de cáncer en la vejiga urinaria.

Es eficaz si el cáncer se limita a las células que recubren el interior de la vejiga (urotelio) y no ha invadido los tejidos internos de la vejiga.

El cultivo de BCG SSI no es una vacuna para prevención del cáncer.

2. Antes de usar BCG SSI

No use BCG SSI

- si tiene una infección del aparato urinario. Si tiene cistitis (inflamación de la vejiga), primero le administrarán un tratamiento con antibióticos antes de empezar con BCG. Es preciso que el tratamiento con antibióticos finalice antes de empezar el tratamiento.
- si tiene sangre en la orina.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148426-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

- si tiene actualmente tuberculosis.
- si lo están tratando con fármacos antituberculosos, como la estreptomina, el ácido para-aminosalicílico, la isoniacida, la rifampicina y el etambutol.
- si tiene el sistema inmunológico alterado (inmunidad reducida frente a enfermedades infecciosas), ya sea de origen congénito, adquirido, provocado, por medicamentos u otros tratamientos.
- si es VIH positivo.
- si está embarazada o dando el pecho.
- si tiene fiebre y no se conoce su origen.
- si ha sido sometido a algún proceso médico-quirúrgico en la vejiga en la semana precedente, debido al riesgo de una infección generalizada por la bacteria de Calmette-Guerin (BCG).

Tenga especial cuidado con BCG SSI

- Antes de la primera instilación en la vejiga, su médico probablemente le realizará una prueba en la piel (el test de la tuberculina) para investigar si tiene una infección por tuberculosis.
- En caso de que la pared de la vejiga o la uretra estén lesionadas o se dañen durante la introducción de la sonda, el tratamiento tendrá que ser aplazado hasta que la lesión se cure. Durante la administración de **BCG SSI** se tomarán precauciones, para no introducir contaminantes en el tracto urinario o no traumatizar indebidamente la mucosa urinaria.
- Es importante que se descarte la presencia del virus del VIH. Puede ser necesario tomar una muestra de sangre para investigar esto. Su médico también le puede preguntar si existen algunos factores de riesgo, como haber tenido relaciones sexuales sin protección, uso de agujas sucias, o si ha usado drogas o le han hecho transfusiones de sangre.
- **Para proteger a su pareja de la transmisión de la bacteria BCG SSI, se aconseja no mantener relaciones sexuales durante la semana siguiente al tratamiento con BCG. Si utiliza un preservativo puede tener relaciones sexuales, siempre que se use correctamente.**
- Se le someterá a un control después de cada instilación de BCG para evitar toxicidad infección sistémica por la bacteria BCG.
- Si se sospecha una contaminación accidental de BCG, probablemente se le realizará una prueba de detección de la tuberculosis en el momento del accidente y 6 semanas después.
- Si se realiza la prueba de la tuberculina después del tratamiento, el resultado puede ser positivo.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148426-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Los siguientes medicamentos o terapias pueden reducir el efecto de **BCG SSI**

- Antibióticos, especialmente fármacos antituberculosos como la estreptomina, el ácido para-aminosalicílico (PAS), la isoniazida, la rifampicina y el etambutol.
- Medicamentos que supriman el sistema inmunológico (inmunosupresores)
- Medicamentos que suprimen la producción de células de la médula ósea (supresores de la médula ósea)
- Radioterapia

Si está utilizando cualquiera de estos medicamentos o tratamientos, su médico probablemente retrasará el tratamiento con **BCG SSI** hasta que haya finalizado su tratamiento actual.

Tenga en cuenta que estas instrucciones pueden ser también de aplicación a medicamentos que se hayan tomado o utilizado antes o puedan tomarse o utilizarse después.

Embarazo y lactancia

BCG SSI no debe administrarse durante el embarazo.

BCG SSI no debe administrarse a mujeres que den el pecho.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Muy raramente la capacidad para conducir o manejar maquinaria puede verse afectada. De todas formas procure no realizar tareas que requieran una atención especial hasta que sepa como tolera el medicamento.

3. Cómo usar **BCG SSI**

BCG SSI no debe ser administrado por vía intravenosa (dentro de la vena), subcutánea (debajo de la piel) ni intramuscular (dentro del músculo)

BCG SSI debe administrarse directamente en la vejiga. **BCG SSI** debe aplicarse por un médico o diplomado en enfermería.

BCG SSI se administra normalmente una vez a la semana durante 6 semanas, seguido de una instilación semanal durante 3 semanas consecutivas los meses 3, 6 y 12 después del inicio del tratamiento. Si fuese necesario, la pauta de tratamiento de 3

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148426-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

semanas puede repetirse cada 6 meses después del primer año de tratamiento, pero no por más de tres años.

Antes de la instilación de **BCG SSI** le vaciarán la vejiga mediante la misma sonda a través de la que se instilará la solución de en la vejiga. Es importante que no beba ningún líquido durante las 4 horas anteriores al inicio del tratamiento. La solución de **BCG SSI** deberá permanecer en la vejiga durante dos horas para obtener el resultado óptimo de tratamiento. De esta forma, el medicamento entrará en contacto con la totalidad de la pared de la vejiga. Por esta razón le pedirán que se mueva cada cierto tiempo. Es muy importante no orinar hasta que pasen las dos horas de tratamiento.

Al transcurrir las 2 horas, deberá evacuar la orina en posición sentada, por razones de seguridad. La orina evacuada durante las 6 horas posteriores a la instilación, deberá ser desinfectada con volúmenes iguales de solución de hipoclorito al 5% y dejarla actuar durante 15 minutos antes de dejar correr el agua

Si recibe más BCG SSI del que debiera

Si esto ocurre su médico comprobará cuidadosamente que no haya síntomas de infección por BCG. Si es necesario recibirá medicamentos contra la tuberculosis. En caso de exposición accidental, consulte a un médico inmediatamente.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **BCG SSI** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos observados que se presentan muy frecuentemente (al menos uno de cada 10 pacientes) son:

- inflamación de la vejiga
- dolor al orinar, orinar frecuentemente y sangre en la orina. En general, estos síntomas desaparecen en dos días.
- síntomas de tipo gripal, como fiebre, fatiga y malestar general (sensación de encontrarse mal). Estos síntomas normalmente pueden incluso aparecer 4 horas después del tratamiento y duran de 24 a 48 horas.

Efectos adversos frecuentes (al menos uno de cada 100 pacientes) son:

- dolor en las articulaciones
- artritis (inflamación en las articulaciones)
- dolor muscular
- náuseas y vómitos
- dolor abdominal

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148426-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

- diarrea
- inflamación de pulmón
- anemia
- incontinencia urinaria
- infección de las vías urinarias
- urgencia urinaria
- anomalías en los análisis de orina
- escalofríos febriles

Efectos adversos observados poco frecuentes (al menos uno de cada 1.000 pacientes):

- erupción cutánea
- hepatitis con ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos)
- anomalías en las pruebas de la función hepática
- disminución de la cantidad de glóbulos rojos y plaquetas, posiblemente asociada con síntomas como fatiga y/o hematomas
- disminución de los glóbulos blancos
- pus en la orina
- dificultades al orinar
- constricción de la vejiga y bloqueo del flujo de orina
- infecciones por tuberculosis

Efectos adversos observados raramente (al menos uno de cada 10.000 pacientes):

- tos
- inflamación del epidídimo (un conducto que se encuentra en los testículos).

Efectos adversos observados muy raramente (en menos de uno por cada 10.000 pacientes):

- pérdida de pelo
- mayor sudoración
- mareo (sensación de dar vueltas)
- dolor de cabeza
- aumento de la tensión muscular
- sensación anormal como picor, ardor, agujetas o sarpullido
- conjuntivitis
- pérdida de apetito

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148426-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

- indigestión y gases
- confusión
- somnolencia
- pérdida de peso
- tensión arterial baja
- bronquitis
- dificultad al respirar
- dolor de garganta
- goteo nasal
- hinchazón de los ganglios linfáticos
- insuficiencia de la función del riñón
- granuloma (nódulo en un órgano)
- inflamación del glande
- inflamación de los testículos
- síndrome de Reiter (inflamación de los ojos, articulaciones y del sistema genitourinario)
- lupus vulgar (tuberculosis de la piel)
- inflamación de la próstata
- elevación del antígeno prostático (PSA) (análisis de la próstata)
- ardor, prurito y dolor en el área genital femenina
- dolor de espalda
- dolor del pecho
- retención de líquidos en las extremidades

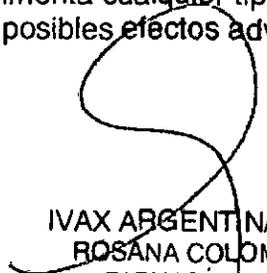
Otros efectos adversos observados son:

- reacciones alérgicas
- infección por BCG en la sangre (sepsis)
- dilatación arterial anormal por infección bacteriana (aneurisma infeccioso)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, dura más de 48 horas o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148426-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

5. Conservación de BCG SSI

Conservar entre 2°C y 8°C (en nevera) y protegido de la luz.
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

BCG SSI se guarda en el hospital según las instrucciones que da el fabricante en el envase. La fecha de caducidad está impresa en el mismo.

No utilice **BCG SSI** después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Envases conteniendo 4 frascos-ampollas.

Composición de BCG SSI

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

Cultivo de Mycobacterium Bovis 30 mg

(BCG Cepa Danesa 1331 equiv. a alrededor de $2,5 \times 10^8$ UFC)

Glutamato sódico 40 mg

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas.**

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 45.971

Elaborado en A/J Vaccines A/S, en Copenhague, Dinamarca

Importado y distribuido por: IVAX Argentina S.A.-Suipacha 1111, piso 18

(C1008AAW) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Fecha última revisión:

[LOGO]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IF-2018-03148426-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-03148426-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 18 de Enero de 2018

Referencia: 6157-17-7 INFORMACION PACIENTE CULTIVO BCG SSI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.18 18:52:41 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.18 18:52:41 -03'00'