



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000281-21-8

VISTO el expediente 1-47-2002-000281-21-8 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 nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BCG CULTIVO AJV / CULTIVO DEL BACILO DE CALMETTE GUERIN (BCG), forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 45.971.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N°16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.-Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. el nuevo prospecto e información para el

paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada BCG CULTIVO AJV / CULTIVO DEL BACILO DE CALMETTE GUERIN (BCG), forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 45.971.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2021-75660461-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2021-75660351-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.971 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 5°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado de la presente disposición, prospecto e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000281-21-8

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.09.01 15:00:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.01 15:00:56 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

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

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 o T1 (grado 1, 2 ó 3)

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Tratamiento de inducción

La dosis recomendada para inmunoterapia o inmunopprofilaxis 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 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

IVAX Argentina SA

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

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 debe 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.

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 comenzar 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.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes
- Respuesta inmunitaria reducida, independientemente de si es congénita o provocada por una enfermedad, medicamentos u otro tratamiento
- Historia clínica que incluya radioterapia de vejiga

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.

- El cultivo de BCG 'SSI' solo puede usarse para instilación en la vejiga. No debe ser administrado por vía intravenosa, subcutánea ni intramuscular.
- El cultivo de BCG 'SSI' no debe usarse para la vacunación con BCG
- Debe descartarse una infección del tracto urinario antes de cada instilación vesical del cultivo de BCG "SSI" (la inflamación de las membranas mucosas de la vejiga puede aumentar el riesgo de diseminación hematológica de BCG). Si se diagnostica una infección del tracto urinario durante el tratamiento con BCG, se debe interrumpir el

IVAX Argentina SA

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

tratamiento hasta que se logre un cultivo de orina negativo y se haya interrumpido el tratamiento con antibióticos y / o antisépticos.

Los casos de Hematuria Macroscópica, se consideran signos de lesiones de las membranas mucosas en el tracto urinario. Por lo tanto, el tratamiento debe interrumpirse o aplazarse hasta que la hematuria se haya tratado por completo, o haya resuelto espontáneamente.

- 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 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.

Una infección diseminada por BCG inmunoterapéutica es un efecto indeseable poco frecuente del tratamiento utilizado en cáncer de vejiga que puede ocurrir incluso años después de suspender el tratamiento y conducir a una infección latente por BCG persistente durante varios años.

Estas infecciones latentes por BCG pueden resurgir años después de la infección inicial Pueden manifestarse como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso y otra signo sintomatología; pueden dar lugar principalmente a una neumonía granulomatosa, abscesos, aneurismas infectados, infección de un implante, un injerto o el tejido circundante, que permanecen no detectables y persisten incluso después de suspender el tratamiento con BCG inmunoterapéutica.

Ciertos casos de infecciones sistémicas por BCG inmunoterapéutica han tenido un resultado fatal debido a la dificultad de establecer el diagnóstico y la demora en el tratamiento. Por lo tanto, la reactivación de estas infecciones representa un riesgo para la seguridad del paciente, con consecuencias potencialmente fatales.

Se debe tener en cuenta que una prueba de detección de infección por micobacterias negativa no descarta la infección por BCG sistémica, independientemente del tipo de muestra utilizada (sangre, orina, suero). Se han informado varios casos de hemocultivos o pruebas de orina negativas mientras el paciente tenía infección sistémica por BCG.

-Se recomienda la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas una vez que el BCG se haya diseminado, ya que el curso de la enfermedad es similar a las infecciones por Mycobacterium tuberculosis. Por otro lado, como la BCG inmunoterapéutica (bacteria atenuada de Mycobacterium bovis) es mucho menos patógena para los humanos que Mycobacterium tuberculosis, no es necesario aislar al paciente luego de que se diagnostique una infección sistémica.

- 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.
-
- 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.
- La instilación traumática puede resultar en reacciones de septicemia de BCG, potencialmente acompañadas de shock séptico y muerte.
- En pacientes con tejido tipo HLA-B27, puede aumentar la presencia de artritis reactiva o síndrome de Reiter.
- La preparación y administración del líquido de irrigación de la vejiga debe realizarse en condiciones antisépticas.
- El cultivo de BCG "SSI" no debe manipularse en la misma habitación o por el mismo personal que prepara citostáticos para la administración intravenosa.
- 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.
- Los pacientes con respuesta inmunitaria reducida deben evitar el contacto con pacientes que estén en 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 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].

IVAX Argentina SA

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

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.

Se debe informar cualquier sospecha de reacciones adversas a la medicación de inmediato.

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).

Pacientes alérgicos al principio activo o a alguno de los excipientes, no deben utilizar este medicamento.

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 está contraindicada 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, 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. Por lo tanto, estos tipos de medicamentos no deben usarse en combinación con BCG Culture "SSI".

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.

Las reacciones adversas comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) incluyen malestar general, fiebre baja a moderada y / o síntomas parecidos a la influenza (fiebre, rigidez, malestar y dolor muscular). Los síntomas generalmente aparecen dentro de las 4 horas posteriores a la instilación y duran entre 24 y 48 horas. La fiebre por encima de 39 ° C generalmente desaparece dentro de las 24-48 horas cuando el paciente es tratado con antipiréticos (preferiblemente paracetamol) y líquidos. A menudo es difícil diferenciar las reacciones de fiebre no complicadas de los síntomas tempranos de una infección sistémica con BCG, para el que se encuentra indicado el tratamiento antituberculoso. La fiebre por encima de 39 ° C que no desaparece dentro de las 12 horas a pesar del tratamiento antipirético debe considerarse una infección sistémica con BCG, que requiere diagnóstico y tratamiento clínico.

Desórdenes renales y urinarios Muy comunes ($\geq 1/10$) Comunes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) Raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$)	-Polaquiuria -Inflamación de las membranas mucosas de la vejiga. -Hematuria macroscópica, obstrucción uretral temporal. -Constricción de la vejiga
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo Raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1.000$)	-Rash cutáneo
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo Raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1.000$)	-Artralgia/ artritis

IVAX Argentina SA

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

Infecciones e infestaciones Comunes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) Raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$)	-Cistitis ¹ -Orquitis -Infecciones sistémicas producidas por BCG ² .
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración Comunes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) Raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1.000$)	-Malestar, febrícula, síntomas similares a los de la influenza. -Fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$.
Sistema reproductivo y trastornos mamarios Raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1.000$)	-Prostatitis granulomatosa

¹Durante el tratamiento de mantenimiento, los síntomas de cistitis pueden volverse pronunciados y duraderos. En caso de síntomas pronunciados, puede ser indicado el tratamiento con medicamentos antituberculosos.

²Las infecciones sistémicas por BCG son muy raras, pero pueden observarse después de un cateterismo traumático, perforación vesical, sobredosis o instilación prematura de BCG después de una resección transuretral extensa del carcinoma de células uroteliales. La infección sistémica con BCG puede manifestarse como neumonía, hepatitis y / o citopenia después de un período de fiebre y malestar general, durante el cual los síntomas empeoran. Los pacientes con síntomas de infección sistémica con BCG deben ser tratados con medicamentos antituberculosos de acuerdo con los calendarios de tratamiento aplicables para las infecciones de tuberculosis. En tales casos, el tratamiento posterior con BCG Culture está contraindicado.

La infección diseminada por BCG inmunoterapéutica puede ocurrir incluso años después de suspender el tratamiento. Puede manifestarse como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso y otra sintomatología; pueden dar lugar principalmente a una neumonía granulomatosa, abscesos, aneurismas infectados, infección de un implante, un injerto o el tejido circundante, que permanecen no detectables y persisten incluso después de suspender el tratamiento con BCG inmunoterapéutica. Siempre se debe buscar la orientación de un especialista en relación con el tratamiento correcto de infecciones sistémicas o infecciones locales persistentes como resultado del tratamiento con BCG Culture.

Sensibilidad de la cepa BCG a los antibióticos:

No existe una definición oficial sobre la sensibilidad de la cepa BCG Danesa 1331 a los medicamentos contra la tuberculosis. Por consiguiente, se usa la definición de Mycobacterium tuberculosis. La MIC de isoniazida para la cepa BCG danesa 1331 es de 0,4 mg / l, por Bactec 460. No se ha establecido si M. bovis BCG puede clasificarse como sensible, de sensibilidad intermedia o resistente a la isoniácida, cuando la CMI es

de 0,4 mg / l, pero en base a los criterios para Mycobacterium tuberculosis, la cepa se puede considerar con una sensibilidad intermedia a la isoniacida y completamente sensible a la estreptomycin, rifampicina y etambutol.
BCG cepa danesa 1331 es resistente a la pirazinamida.

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

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 SA

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO BCG

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.18 14:25:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.18 14:25:34 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
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 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 presenta 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
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.

IVAX Argentina SA

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

- si tiene sangre en la orina.
- 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).
- si es alérgico al activo de este medicamento o a alguno de sus excipientes.

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.
- Una infección diseminada por BCG inmunoterapéutica es un efecto indeseable poco frecuente del tratamiento utilizado en cáncer de vejiga que puede ocurrir incluso años después de

IVAX Argentina SA

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

suspender el tratamiento y conducir a una infección latente por BCG persistente durante varios años. Estas infecciones latentes por BCG pueden resurgir años después de la infección inicial

Pueden manifestarse como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso y otra sintomatología; pueden dar lugar principalmente a una neumonía granulomatosa, abscesos, aneurismas infectados, infección de un implante, un injerto o el tejido circundante, que permanecen no detectables y persisten incluso después de suspender el tratamiento con BCG inmunoterapéutica.

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.

IVAX Argentina SA

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

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 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 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 sufren.

Efectos adversos muy comunes ($\geq 1/10$):

Aumento de la frecuencia urinaria (Polaquiuria).

Efectos adversos comunes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

- Inflamación de las mucosas de la vejiga.
- Cistitis

IVAX Argentina SA

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

- Malestar, febrícula, síntomas similares a los de un estado gripal.

Efectos adversos raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):

- Presencia de sangre en orina.
- Obstrucción temporaria de la uretra.
- Erupción cutánea.
- Dolor articular, acompañado o no de inflamación.
- Inflamación de los testículos.
- Fiebre superior a los 39°C.
- Inflamación de la próstata.

Efectos adversos muy raros ($< 1/1.000$):

- Constricción de la vejiga y bloqueo del flujo urinario.
- Infecciones sistémicas que pueden manifestarse como neumonía, hepatitis o citopenia (deficiencia de células sanguíneas) después de un período de fiebre y malestar general, durante el cual los síntomas empeoran.

La infección diseminada por BCG inmunoterapéutica, puede ocurrir incluso años después de suspender el tratamiento. Pueden manifestarse como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso y otro signo sintomatología; pueden dar lugar principalmente a una neumonía granulomatosa, abscesos, aneurismas infectados, infección de un implante, un injerto o el tejido circundante, que permanecen no detectables y persisten incluso después de suspender el tratamiento con BCG inmunoterapéutica.

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.

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.

IVAX Argentina SA

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

Composición de BCG SSI

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

**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 AJ 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 SA

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFO PACIENTE BCG

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.18 14:25:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.18 14:25:24 -03:00