



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-624-20-1

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-624-20-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SINERGIUM BIOTECH S.A. solicita la autorización de los nuevos textos de rótulo y prospecto para la especialidad medicinal denominada CARCIVAC / vacuna BCG inmunoterapéutica (bacteria atenuada de *Mycobacterium bovis*) autorizada por el Certificado N° 59.064.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a Sinergium Biotech S.A. los nuevos textos de rótulo y prospecto para la

especialidad medicinal denominada CARCIVAC / vacuna BCG inmunoterapéutica (bacteria atenuada de Mycobacterium bovis) autorizada por el Certificado N° 59.064 que constan como IF-2020-79846753-APN-DECBR#ANMAT e IF-2020-79847791-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 2°- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.064, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTICULO 3°- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-624-20-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.12.04 11:25:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.04 11:25:50 -03:00



BCG para la Inmunoterapia B.P. 40mg (Liofilizada)
CARCIVAC®
POLVO LIOFILIZADO PARA INSTILACIÓN INTRAVESICAL

Cada vial reconstituido con 1 ml contiene:

Cepa del Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) 40 mg /ml (entre 1 - 19,2 x 10⁸ UFC). Excipientes:
Glutamato de sodio 50 mg.

Modo de administración y posología: Ver prospecto adjunto.

No utilizar para inmunización. Venta Bajo Receta

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS. ESTE PRODUCTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA

El producto se debe almacenar y transportar a +2°C- +8°C y protegido de la luz. No exponer el contenido a la luz antes y después de la reconstitución. Usar inmediatamente después de la reconstitución. Descartar la parte no utilizada.

Fabricado por: SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD. 212/2, Hadapsar, Pune 411 028, India.
(01)08901213005870 Num. De matrícula de Fabr.:10

Importado por: SINERGIUM BIOTECH S.A. - Certificado N° 59.064

Lote:

Fabr.:

Venc.:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.18 18:27:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.18 18:27:51 -03:00

BCG para la Inmunoterapia B.P. (Liofilizada)
CARCIVAC®
POLVO LIOFILIZADO PARA INSTILACIÓN INTRAVESICAL

Industria India

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

CARCIVAC®

Cada vial reconstituido con 1ml contiene:

Ingredientes activos: Cepa del Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) 40 mg/ml (entre 1 – 19,2 x 10⁸ UFC)
UFC: unidades formadoras de colonia

Excipientes:

Glutamato de sodio 50 mg

CARCIVAC® para la instilación intravesical es una preparación de bacterias vivas liofilizadas, derivada de la cepa atenuada de Mycobacterium Bovis (Bacilo de Calmette-Guérin).

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para instilación intravesical.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunoterapia.

Código ATC (Clasificación Terapéutica): L03AX03

INDICACIONES

El producto está indicado para el tratamiento del Carcinoma de las Células Uroteliales planas in situ de la vejiga urinaria y como terapia adyuvante después de la resección transuretral de los tumores papilares noinvasivos, superficiales primarios o reincidentes, que se restringen a la mucosa de la vejiga (fase Ta o T1). Se ha demostrado que la inmunoterapia intravesical con BCG reduce la recurrencia del tumor y previene la progresión.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada para cada instilación es 120 mg (3 viales) del Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Cuando es reconstituida con 1ml de solución salina libre de conservantes, estéril, isotónica (0,9% NaCl), se obtiene una suspensión turbia homogénea blancuzca.

Para la reconstitución se utiliza 1ml de 0,9% NaCl para cada frasco. Sin embargo, la solución final (para la instilación en la vejiga) es 50 mL.

El tratamiento debe iniciarse 2-3 semanas después de realizar el TURBT (Resección transuretral del tumor vesical). El esquema de tratamiento es una instilación que se repite semanalmente con **CARCIVAC®** (120 mg) durante las primeras 6 semanas, seguida por 3 instilaciones consecutivas semanales a los 3 meses, 6 meses y después cada 6 meses hasta 36 meses. Esto quiere decir que un

paciente que permanece libre de tumores después de la resección inicial recibirá un total de 27 instilaciones en un periodo de tres años.

La duración y frecuencia del tratamiento de mantenimiento deben ser evaluadas sobre la base de la clasificación del tumor y el diagnóstico clínico.

RECONSTITUCIÓN

Agregar 1 ml de solución salina libre de conservantes, estéril, isotónica (0,9% NaCl) con una jeringa estéril al contenido de 1 vial de **CARCIVAC**[®] y dejar reposar durante unos minutos. Suavemente girar el vial hasta que se obtenga una suspensión homogénea (Precaución: evitar la agitación fuerte). La descripción de arriba debe repetirse para reconstituir cada vial subsecuente usado.

PREPARACIÓN DE UNA SOLUCIÓN PARA LA INSTILACIÓN

Pasar la suspensión reconstituida del vial a una jeringa de 50 ml. Enjaguar el vial vacío con 1 ml de solución salina isotónica estéril. Agregar el fluido del enjuague a la suspensión reconstituida en la jeringa de 50 ml.

El proceso de arriba puede repetirse para cada frasco subsecuente usado.

Finalmente diluir el contenido de la jeringa de 50 ml (agregando la solución salina isotónica estéril) hasta alcanzar un volumen total de 50 ml. Mezclar la suspensión con cuidado. La suspensión está lista para ser usada.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Insertar un catéter usando la técnica aséptica a través de la uretra en la vejiga y drenar completamente. Colocar la jeringa de 50 ml que contiene la solución preparada en el catéter e instilar en la vejiga lentamente por gravedad, donde debe ser retenida durante 2 horas. El paciente no debe ingerir fluidos 4 horas antes y 2 horas después de la instilación y debe estar tendido sobre su estómago durante los primeros 15 minutos después de la instilación. Los pacientes pueden acostarse sobre cualquier lado y cambiar la posición frecuentemente cada 15 minutos para distribuir el medicamento en toda la vejiga. Luego, el paciente debe vaciar el contenido instilado en la posición sentada. Si hay pérdida de sangre u otros signos de heridas traumáticas, el tratamiento debe postergarse durante al menos 1 semana.

CONTRAINDICACIONES

CARCIVAC[®] no debe ser usado en los siguientes casos:

- Respuesta inmune comprometida sin consideración de que esta discapacidad sea congénita o causada por la enfermedad, medicamentos u otras terapias.
- Serología positiva de VIH.
- Embarazo y lactancia.
- Niños menores de 12 meses y ancianos.
- Una reacción positiva a tuberculina junto con la evidencia clínica de la tuberculosis activa existente.
- Infecciones de la vía urinaria: el tratamiento debe pararse hasta que el cultivo de orina sea negativo y se descontinúe la terapia con antibióticos.
- Trauma a la vejiga urinaria.
- Un paciente con fiebre, precisa de una evaluación cuidadosa antes de que se inicie la terapia.
- Tratamiento en curso con agentes anti-tuberculosos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

-CARCIVAC® no debe ser administrada intravenosamente, subcutáneamente o intramuscularmente. El producto no debe ser usado para inmunización. **Esta preparación no debe ser usada como vacuna contra la Tuberculosis.**

-La preparación contiene micobacterias vivas, atenuadas (BCG) y debe ser usada con la técnica aséptica. Todos los equipos, materiales y recipientes que entren en contacto con BCG deben manipularse con cuidado y desechados como residuos peligrosos. La orina evacuada 6 horas después de la instilación también debe ser desinfectada de manera adecuada.

-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 otro signo o 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.

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

-Los pacientes siempre deben llevar consigo una tarjeta de alerta que debe ser explicada por el médico y entregarla a cualquier profesional (médicos generales, especialistas y médicos del hospital) para garantizar el tratamiento adecuado de las infecciones sistémicas.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO

No exponer el contenido a la luz antes y después de la reconstitución.

Utilizar inmediatamente después de la reconstitución y desechar la porción no utilizada.

Se debe realizar la reconstitución, preparación y la administración bajo condiciones asépticas.

Antes de la primera instilación, se debe realizar la prueba de tuberculina. En el caso de que sea positiva, se contraindica el medicamento sólo si hay evidencia de la infección activa de tuberculosis.

Postergar el tratamiento en pacientes que experimentan la cateterización traumática hasta que se haya curado el daño mucosal.

Se recomiendan ensayos adecuados de VIH en pacientes que corren riesgo de infección de VIH.

Se recomienda la abstinencia sexual durante la semana después de la instilación o el uso de preservativo.

INTERACCIONES

CARCIVAC® es sensible a la mayoría de los antibióticos especialmente a medicamentos antituberculosos como la Estreptomicina, Isoniazida, Etambutol, Rifampicina y PAS (Ácido para-amino Salicílico). Se desconoce si ocurren interacciones durante la instilación intravesical de **CARCIVAC®** o si las interacciones resultan en la reducción clínicamente pertinente de la actividad multiplicadora de **CARCIVAC®**. Por lo tanto, no está claro si la actividad de **CARCIVAC®** es influida por la terapia concomitante con antibióticos. Si un paciente recibe tratamiento con antibióticos, entonces se debe postergar la instilación intravesical hasta la terminación del tratamiento con antibióticos (ver también Contraindicaciones). No se han realizado estudios sobre la interacción con otros medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos son generalmente leves y transitorios. Parecen estar directamente vinculados al recuento acumulado de UFC de la BCG administrada en varias instilaciones. Los efectos secundarios comunes incluyen:

La frecuencia y urgencia de la micción y la disuria (estos síntomas normalmente ocurren de la 2ª o 3ª instilación).

La cistitis y reacciones típicas inflamatorias granulomatosas que ocurren en la mucosa de la vejiga urinaria y pueden ser un componente esencial de la actividad anti-tumoral del medicamento. Los síntomas normalmente desaparecen dentro de 2 días y no requieren el tratamiento. La cistitis puede ser más prolongada durante el tratamiento de mantenimiento y si es severa, se puede administrar la Isoniazida 300 mg diariamente con analgésicos hasta que desaparezcan los síntomas.

Síndrome febril: se describieron casos de síndrome febril (muy frecuente) de grado leve en ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Infecciones: se describieron casos de infecciones urinarias frecuentes y del tracto urogenital de moderada severidad en ensayos clínicos.

Infecciones sistémicas: se describieron reacciones sistémicas de grado moderado (poco frecuentes) secundarias a infecciones urinarias originadas por la administración de producto por vía intravesical en ensayos clínicos. También se han reportado reacciones sistémicas severas, sepsis con mortalidad asociada (poco frecuente), secundarias a infecciones urinarias originadas por la administración del producto por vía intravesical en ensayos clínicos. Infecciones sistémicas debidas a la cateterización traumática, perforación de la vejiga o la instilación temprana con BCG después de la TURBT (Resección transuretral del tumor vesical) extensiva, que puede manifestarse por la neumonitis, hepatitis o la citopenia.

Riesgo de contagio nosocomial: se reportaron casos de infecciones por BCG en trabajadores de la salud, sobre todo de las exposiciones resultantes de accidentes como pinchazos o laceraciones de la piel durante la preparación de BCG para la administración. Las infecciones nosocomiales han sido reportadas, también en pacientes que reciben fármacos parenterales que se prepararon en áreas en las que BCG fue reconstituida.

Infección diseminada por BCG inmunoterapéutica, que puede ocurrir incluso años después de suspender el tratamiento. Pueden manifestarse como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso y otro signo o 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.

Información para profesionales médicos

CARCIVAC® se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales).

SOBREDOSIFICACIÓN

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

El producto se debe almacenar y transportar a +2°C- +8°C y protegido de la luz. No exponer el contenido a la luz antes y después de la reconstitución. Usar inmediatamente después de la reconstitución. Descartar la parte no utilizada.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

ESTE PRODUCTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA

PRESENTACIONES

Cada estuche contiene 1 y 3 viales de **CARCIVAC®** (liofilizado).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 59.064 ®

Marca registrada.

Fabricado por: Serum Institute of India Pvt. Ltd.

212/2, Hadapsar, Pune - 411 028, Maharashtra State, India.

Importado por: Sinergium Biotech S.A.

Ruta 9 km 38,7. Garín, Pcia. de Buenos Aires. Argentina Director

Técnico: Sebastian Enrique Comellas - Farmacéutico.

Distribuido por: Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270, CABA, Argentina

Fecha de la última revisión: Octubre 2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.18 18:31:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.18 18:31:20 -03:00