

vacina BCG (atenuada)

Pó liofilizado para suspensão injetável
+ diluente para reconstituição

Bacilo Calmette Guérin
(cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

vacina BCG - cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*

Bacilo Calmette Guérin

APRESENTAÇÕES

Frasco de vidro âmbar contendo o pó liofilizado da vacina BCG, acompanhada por ampola de vidro transparente contendo o diluente (solução de cloreto de sódio a 0,9%), nas seguintes apresentações:

Cartucho contendo 1 frasco de vidro com pó liofilizado da vacina BCG equivalente a 10 doses de 0,1 mL ou 20 doses de 0,05 mL após reconstituição e 1 ampola de diluente, ou

Caixa contendo 50 frascos da vacina BCG e 50 ampolas de diluente.

VIA INTRADÉRMICA**USO PEDIÁTRICO.****COMPOSIÇÃO**

Cada 0,1 ml de vacina BCG reconstituída contém:

Bacilo Calmette Guérin.....entre 2×10^5 e 8×10^5 UFC

Excipientes: Glutamato de sódio monobásico

Composição do diluente: cloreto de sódio, água para injeção

I - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

A vacina BCG é indicada para a imunização ativa contra a tuberculose.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram realizados estudos de eficácia nas faixas etárias de 0 - 4 semanas e 0 - 14 anos. Esses estudos foram estudos comparativos, nos quais a vacina BCG da Serum Institute of India Pvt. Ltd. (Russian BCG - I) foi comparada com a vacina BCG da empresa Guindy Laboratories, Guindy (cepa dinamarquesa 1331).

Não existe ensaio / teste exato que possa ser considerado uma evidência definitiva de proteção contra a tuberculose. Ainda assim, a resposta ao teste cutâneo e os ensaios *in vitro* de imunidade mediada por células são provavelmente os melhores substitutos da eficácia da vacina BCG. Consequentemente, a eficácia foi avaliada com base nos resultados do teste de tuberculina (teste de Mantoux), realizado 12 semanas após a vacinação. Em um estudo (05), além do teste de Mantoux realizado na 12ª. Semana pós- vacinação, o teste de Mantoux foi repetido 1 ano após a vacinação para avaliação da proteção à longo prazo.

Eficácia:

- Estudo clínico comparativo de Fase III para avaliar a segurança e eficácia da vacina BCG fabricada pelo Serum Institute of India Ltd com a vacina BCG fabricada por Guindy Laboratories, Chennai.

- Estudo multicêntrico de Fase III realizado nos centros de Nova Delhi e Bangalore. O estudo no centro de Nova Delhi foi conduzido em 167 indivíduos (0 - 14 anos), dos quais 100 receberam a

vacina BCG (SIIL) e 67, a vacina BCG padrão (Laboratório Guindy). No centro de Bangalore, o estudo foi realizado em 65 indivíduos (0 a 14 anos), dos quais 30 receberam a vacina BCG (SIIL) e 35 a vacina BCG padrão (Laboratório Guindy).

Em ambos os estudos, os indivíduos, exceto os menores de 1 ano, foram previamente avaliados com o teste de Mantoux, administrando 1 UT do PPDRT-23 em 0,1 mL na superfície flexora do antebraço. Indivíduos com uma medida de endurecimento <5 mm (negativo) foram incluídos no estudo. A eficácia foi medida pelo teste tuberculínico 12 semanas após a vacinação. A vacina BCG foi considerada eficaz nos casos em que uma reação positiva (tamanho de 6 mm ou mais) ocorresse nos indivíduos previamente negativos.

Os seguintes resultados foram obtidos no centro de Nova Delhi: a medição de endureção da vacina BCG SIIL foi de 8,55 mm (\pm 2,66) com 86% de positividade e 7,03 mm (\pm 2,72) com 85,07% de positividade para o padrão.

Os seguintes resultados foram obtidos no centro de Bangalore: a medição de endureção da vacina BCG SIIL foi de 7,8 mm (\pm 2,53) e 6,71 mm (\pm 2,99) para o padrão.

Com base nos resultados de ambos os estudos, a eficácia da vacina BCG (SIIL) foi de 83,85% (n = 130) enquanto a vacina BCG (Guindy) (n = 102) foi de 80,39%. O estudo conclui que a vacina BCG (cepa Moscou I) fabricada pela SIIL é segura e eficaz em comparação com o BCG padrão disponível no mercado (cepa dinamarquesa 1331) fabricado pela Laboratorios Guindy.

- Ensaio clínico de fase III para avaliar a segurança e eficácia da vacina BCG (cepa Moscou I) fabricada pelo Serum Institute of India Ltd, Pune.

Este estudo de Fase III foi realizado em 237 indivíduos de 0 a 3 meses de ambos os sexos, com uma dose de 0,05 mL de Vacina BCG (SIIL). O teste tuberculínico foi feito após 12 semanas em 230 indivíduos. Os 35,65% (82) indivíduos desenvolveram 0 - 4 mm de endureção, sendo considerados negativos ao teste e 64,14% (148) desenvolveram endureção > 5 mm, sendo considerados positivos.

- Estudo clínico comparativo de fase IV para avaliar a segurança e eficácia da vacina BCG (cepa Moscow I) fabricada pela Serum Institute of India Ltd, Pune, com a vacina BCG padrão disponível no mercado (cepa dinamarquesa 1331, Guindy Laboratories, Chennai).

Este foi um estudo comparativo de Fase IV. Foram inscritos 1000 recém-nascidos (0 - 4 semanas, de ambos os sexos), dos quais 500 receberam 0,05 mL de vacina BCG (SIIL) e 500 receberam a vacina BCG padrão (Laboratório Guindy). A eficácia foi medida pelo teste tuberculínico 12 semanas após a vacinação. A vacina BCG foi considerada eficaz nos casos de reação positiva de 5 - 6 mm ou mais. O teste foi realizado após 1 ano em alguns indivíduos. Os seguintes resultados foram obtidos: a medição de endureção da vacina BCG SIIL foi de 8,453 mm (\pm 2,640) com um percentual de positividade de 98,4% e 7,827 mm (\pm 2,430) para o padrão com um percentual de positividade de 95,6% após 12 semanas e 7,845 mm (\pm 2,560) e 7,812 mm (\pm 2,120) para o padrão após 1 ano.

Em todos os estudos, os resultados de sensibilização ao teste de tuberculina e a porcentagem de positividade do teste tuberculínico foram comparáveis nas duas vacinas. No estudo 06, o teste de Mantoux realizado em 1 ano pós-vacinação obteve resultados comparáveis para ambas as vacinas. Concluiu-se que a vacina BCG da Serum Institute of India Pvt. Ltd. é eficaz e comparável à vacina BCG do laboratório BCG Laboratory, Guindy (Índia).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Vacina bacteriana, código ATC: J07AN 01

A vacina BCG é usada para estimular a imunidade ativa à tuberculose. Como a cepa Calmette-Guerin de *M. bovis* presente na vacina BCG é imunologicamente semelhante à *M. tuberculosis*, a vacinação com BCG estimula a infecção natural por *M. tuberculosis* e promove a imunidade mediada por células contra a tuberculose.

A vacinação com BCG geralmente resulta em sensibilidade à tuberculina, mas o grau de sensibilidade à tuberculina é altamente variável e depende em parte da cepa de BCG usada na vacina. A capacidade de uma vacina BCG em particular causar sensibilidade à tuberculina tem sido geralmente usada para indicar seu potencial imunizante, e a conversão do teste cutâneo da tuberculina após a vacinação geralmente é usada para indicar imunidade contra a tuberculose. No entanto, a relação entre a sensibilidade à tuberculina após a vacinação com BCG e a imunidade contra a tuberculose ainda não foi adequadamente estudada.

A eficácia das vacinas BCG atualmente disponíveis não foi demonstrada diretamente e só pode ser inferida. Embora a proteção contra a infecção por *M. tuberculosis* proporcionada pela vacina seja altamente variável, as evidências clínicas e de diagnóstico geralmente demonstram uma redução na incidência de tuberculose em indivíduos imunizados, em comparação com indivíduos não imunizados.

A duração da proteção contra a infecção por tuberculose após a administração da vacina BCG não foi determinada e depende da potência e dosagem da vacina utilizada. Em vários estudos, a sensibilidade à tuberculina persistiu de 7 a 10 anos após a vacinação com BCG; no entanto, uma relação definida entre sensibilidade e imunidade à tuberculina não foi estabelecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A vacina BCG é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

A vacina BCG não deve ser administrada em recém-nascidos com peso inferior a 2,0 Kg.

A vacina BCG é contraindicada em casos de hipogamaglobulinemia, imunodeficiência congênita, sarcoidose, leucemia, malignidade generalizada, infecções por HIV ou qualquer outro distúrbio em que a resposta imune é alterada, incluindo pacientes que estejam fazendo o uso de medicamentos imunossupressores, corticosteroides e radioterapia. No eczema crônico ou em outra doença dermatológica, a vacina pode ser administrada em uma área saudável da pele.

Reações queloides e lupoides também podem ocorrer no local da injeção, não sendo necessária a revacinação.

Deficiência Imunológica

A vacina é contraindicada em indivíduos com deficiência imunológica celular. Indivíduos sabidamente infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), assintomáticos ou sintomáticos, NÃO devem receber a vacina BCG.

Caso Especial de Indivíduos Nascidos de Mães Soropositivas ao HIV

A passagem obrigatória de anticorpos maternos do tipo IgG pela placenta torna impossível interpretar a sorologia do indivíduo até os 9 a 10 meses de idade (a persistência dos anticorpos maternos foi detectada até 14 meses). Portanto, é necessário aguardar até que o indivíduo seja considerado soronegativo, conforme determinado por imuno- transferência (Western Blot) com o apoio, se necessário, de técnicas para detectar o genoma viral, antes de confirmar que o indivíduo não está infectado.

A vacina BCG é contraindicada para indivíduos infectados pelo HIV, independentemente da condição do indivíduo, dado o risco potencial de desenvolvimento de infecção disseminada pelo BCG.

A Vacina BCG não deve ser administrada a pessoas em tratamento com corticosteroides sistêmicos ou outro tratamento imunossupressor, incluindo radioterapia. Isso também inclui bebês expostos a tratamento imunossupressor in útero ou através da amamentação, enquanto uma influência pós-natal do estado imunológico do bebê permanecer possível (por exemplo, tratamento materno com antagonistas de TNF- α).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tal como para todas as vacinas injetáveis, tratamento médico adequado para caso de raras reações anafiláticas após a administração da vacina deve estar sempre disponível.

A administração deve ser realizada exclusivamente por via Intradérmica.

NAO INJETE POR VIA INTRAVENOSA, SUBCUTANEA ou INTRAMUSCULAR.

A vacinação deve ser adiada em pessoas que sofrem de doença febril aguda grave ou com doença de pele infectada generalizada.

Embora a vacinação com BCG frequentemente resulte em efeitos adversos locais, graves ou de longo prazo, complicações são raras. As reações que podem ser esperadas após a vacinação incluem linfadenopatia axilar ou cervical moderada e endurecimento e subsequente formação de pústula no local de injeção; essas reações podem persistir por até 3 meses após a vacinação. Reações locais mais graves incluem ulceração no local da vacinação, linfadenite supurativa regional com drenagem dos seios da face e lesões caseosas ou drenagem purulenta no local da punção; essas manifestações podem ocorrer dentro de 5 meses após a vacinação e podem persistir por várias semanas.

Toxicidades irritativas agudas e localizadas de BCG podem ser acompanhadas por manifestações sistêmicas, consistente com uma síndrome "semelhante à gripe".

Efeitos adversos sistêmicos com duração de 1-2 dias, como febre, anorexia, mialgia e neuralgia geralmente refletem reações de hipersensibilidade. Contudo, sintomas como febre de 39 °C ou mais, ou inflamação aguda que persiste por mais tempo do que 2-3 dias sugere infecções ativas e a avaliação para complicações infecciosas graves deve ser considerada. Se houver suspeita de infecção por BCG, o médico deve consultar um especialista em doenças infecciosas antes do início da terapia. O tratamento deve ser iniciado sem demora.

Em pacientes que desenvolvem febre persistente ou experimentam uma doença febril aguda consistente com Infecção por BCG, dois ou mais agentes antimicobacterianos devem ser administrados enquanto a avaliação diagnóstica, incluindo culturas, é conduzida. Culturas negativas não necessariamente excluem infecção. Os médicos ou pessoas que cuidam de pacientes que usam este produto devem estar familiarizados com a literatura sobre prevenção, diagnóstico e tratamento de complicações relacionadas ao BCG e, quando apropriado, deve consultar um especialista em doenças infecciosas e/ou com experiência em diagnóstico e tratamento de infecções por microbactérias.

A complicação mais séria da vacinação com BCG é a infecção disseminada por BCG. Osteíte por BCG afetando as epífises dos ossos longos, particularmente as epífises da perna, pode ocorrer a partir de 4 meses a 2 anos após a vacinação. A doença BCG disseminada fatal é muito rara, mas pode ocorrer principalmente entre pessoas imunocomprometidas.

A administração da vacina BCG não deve ser realizada em indivíduos com doenças que causem deficiências graves na imunidade. A vacina BCG deve ser administrada com cautela a pessoas em grupos em alto risco de infecção por HIV.

Após a vacinação com BCG, geralmente não é possível distinguir claramente entre uma reação por tuberculina causada por sensibilidade pós-vacinação persistente e uma causada por uma suprainfecção por um microrganismo virulento. Recomenda-se cautela ao atribuir um teste cutâneo positivo à vacinação BCG. Um aumento agudo na reação à tuberculina, deve ser investigado (exceto no período pós-vacinação imediato).

A vacinação é recomendada apenas para aqueles que são tuberculínicos negativos para um teste cutâneo recente com 5 TU.

A cepa BCG Moscow 361 I é resistente à pirazinamida.

Gravidez e lactação

A vacinação não é recomendada durante a gravidez ou amamentação.

Categoria de gravidez: C. Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.

Informação de Medicamentos Anti-Tuberculose

A concentração inibitória mínima (CIM) em relação à *Mycobacterium bovis* BCG cepa Moscow 361- I é indicada na tabela abaixo.

Droga	Concentração inibitória mínima (CIM)
Isoniazida	0.5 µg/ml
Estreptomicina	1.0 µg/ml
Rifampicina	1.0 µg/ml
Etambutol	5.0 µg/ml

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

De maneira geral, a vacina BCG pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas como DTP, sarampo, rubéola, porém, se houver administração simultânea as vacinas devem ser administradas em braços diferentes.

Um intervalo não inferior a quatro semanas deve normalmente ser utilizado entre as administrações de quaisquer duas vacinas vivas.

Agentes antimicrobianos ou imunossupressores podem interferir no desenvolvimento da resposta imunológica à vacina e devem ser usados somente sob supervisão médica.

A vacina BCG não deve ser administrada a pacientes que estejam recebendo medicamentos antituberculose.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A vacina BCG deve ser armazenada entre + 2°C e + 8°C e protegida da luz. O diluente não deve ser congelado, mas deve ser mantido resfriado.

A vacina BCG é válida por 24 meses, contados a partir da data do último teste de potência satisfatório, se armazenada nas condições recomendadas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Use imediatamente após a reconstituição.

Se a vacina não for usada imediatamente, ela deve ser armazenada em temperatura entre 2 - 8° C, protegida da luz, por um período não superior a 6 horas (1 sessão de imunização).

Esta vacina consiste em um pó liofilizado homogêneo de coloração branca. O diluente é uma solução límpida (transparente e incolor). Após a reconstituição, apresenta-se como uma suspensão opalescente homogênea incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Reconstituição**

Bata suavemente no frasco da vacina para obter o pó branco e cristalino da vacina na parte inferior do frasco. Reconstitua o pó liofilizado adicionando todo o conteúdo do frasco do diluente (injeção de cloreto de sódio – 1 mL).

Inverta cuidadosamente o frasco algumas vezes para ressuspender o pó liofilizado. Agite suavemente o frasco com a vacina ressuspensa antes de preparar cada dose subsequente. A suspensão resultante deve ser homogênea, levemente opaca e incolor. Evite agitação vigorosa, pois pode facilitar / agravar a formação de aglomerados. Reconstitua apenas com o diluente fornecido pelo fabricante. O uso de um diluente incorreto pode resultar em danos à vacina e / ou reações graves às pessoas que receberem a vacina. Use imediatamente após a reconstituição. Se a vacina não for usada imediatamente, ela deve ser armazenada em temperatura entre 2 - 8° C, protegida da luz, por um período não superior a 6 horas (1 sessão de imunização).

Qualquer frasco aberto remanescente no final de uma sessão de vacinação (dentro de seis horas após a reconstituição) deve ser descartado. O monitor do frasco da vacina para esse tipo de vacina é anexado à tampa do frasco e deve ser descartado quando a vacina estiver sendo reconstituída.

O diluente e a vacina reconstituída devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas estranhas e / ou variação de aspectos físicos antes da administração. No caso de alguma alteração ser observada, descarte o diluente ou a vacina reconstituída.

Dosagem e administração

A vacina deve ser injetada estritamente por via intradérmica, evitando a via subcutânea.

A dose da vacina reconstituída administrada por via intradérmica é de 0,05 ml para indivíduos menores de um ano de idade, incluindo o recém-nascido, e de 0,1 ml para indivíduos acima de um ano de idade.

A pele não deve ser previamente limpa com antisséptico. A vacina deve ser administrada preferencialmente com uma seringa de tuberculina ou com agulha e seringa estéril 25 G / 26 G.

Técnica de Injeção Intradérmica

A pele deve ser esticada entre o polegar e o indicador, e a agulha estéril (25 G ou 26 G) inserida chanfrada para cima a cerca de 2 mm nas camadas superficiais da derme (quase paralela à superfície). O aumento da bolha descolorida mostrando pontas dos folículos capilares é um sinal de injeção correta. O local da injeção está na inserção do músculo deltoide no úmero. Locais mais altos no braço provavelmente levam à formação de queloides.

9. REAÇÕES ADVERSAS

É normal ocorrer uma reação no local da injeção.

Após duas a três semanas da vacinação, uma pápula se desenvolve no local da vacinação e aumenta lentamente de tamanho para um diâmetro de 4-8 mm em 5 semanas.

Em seguida, desaparece ou forma uma úlcera rasa coberta com uma crosta. A cicatrização ocorre espontaneamente em 6 a 12 semanas, deixando uma pequena cicatriz redonda permanente de 2 a 10 mm de diâmetro. Em casos raros, um abscesso ou adenite pode aparecer no ponto de injeção, ou adenite satélite, levando em casos excepcionais à supuração.

Foram notificados casos excepcionais de lúpus vulgar no local da injeção.

A injeção subcutânea inadvertida produz formação de abscesso e pode levar a cicatrizes maiores.

Existe um risco de reação generalizada ao BCG em indivíduos imunodeprimidos vacinados com BCG ou vivendo em contato com um indivíduo vacinado.

Outras reações adversas conhecidas para vacinas BCG incluem:

Alterações gerais e condições no local de administração	Muito Comum ($\geq 1/10$)	Cicatriz no local da vacinação, pápula no local da injeção, nódulo no local da injeção, úlcera no local da injeção
	Comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Secreção, endurecimento no local de injeção, eritema no local de injeção, febre
Doenças do sangue e do sistema linfático	Incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Linfadenite
Infecções e infestações	Incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Abscesso no local da injeção

Outras reações adversas raras conhecidas às vacinas BCG incluem:

- Anafilaxia

- Infecção sistêmica por BCG - complicações relacionadas à vacina BCG podem ocorrer distais ao local da inoculação na pele, intestinos, ossos (osteíte) ou medula óssea (osteomielite) > 12 meses após a vacinação. A Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI) por BCG também ocorre em associação com a infecção por HIV. Outra síndrome BCG observada inclui uveíte.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de overdose foi relatado.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.9271.0003.001-1 e 1.9271.0003.002-1

Responsável Técnico:

Andréia Tiemi Ozaki

CRF-SP: 43.071

Fabricado por:

Serum Institute of India Pvt. Ltd.

Pune, Índia

Registrado e Importado por:

Uno Healthcare Comércio de Medicamentos Ltda.

R. Josefina, nº 200 – Vila Progresso – Guarulhos – SP

CNPJ: 13.109.151/0001-24

SAC: 0800 772 8035

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (06/09/2021)

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/02/2022	0420116/22-2	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/02/2022	0420116/22-2	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/02/2022	Correção de descrição da composição; Correção e substituição de termo conceitual “criança” por “indivíduo”	VP / VPS	<p>Pó liofilizado para suspensão injetável + diluente para reconstituição</p> <p>Cartucho contendo 1 frasco de vidro com pó liofilizado da vacina BCG equivalente a 10 doses de 0,1 mL ou 20 doses de 0,05 mL após reconstituição e 1 ampola de diluente.</p> <p>Caixa contendo 50 frascos da vacina BCG e 50 ampolas de diluente.</p>