



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

DISPOSICIÓN N° 0958

BUENOS AIRES, 26 ENE. 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-15040-16-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., solicita la autorización de nuevos proyectos de prospectos, para la Especialidad Medicinal denominada VACUNA BCG SSI/ VACUNA VIVA DERIVADA DE LA CEPA ATENUADA DE MYCOBACTERIUM BOVIS, Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO, autorizado por el certificado N° 44.165.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y Disposición n° 5904/96.

Que a foja 124-125 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran el informe técnico 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 con fecha 16 de diciembre de 2015

Handwritten signatures and initials:
A large stylized signature, possibly 'W'.
Below it, another signature and the number '1'.



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

DISPOSICIÓN N° **0958**

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., los nuevos prospectos, para la Especialidad Medicinal denominada VACUNA BCG SSI/ VACUNA VIVA DERIVADA DE LA CEPA ATENUADA DE MYCOBACTERIUM BOVIS, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 44.165, cuyos textos obran a fojas: 2 a 26, desglosándose las fojas 2 a 9.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.165, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-15040-16-5

DISPOSICIÓN N°

0958


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A N M . A . T.



26 ENE. 2017

0958



Proyecto de prospecto

VACUNA BCG SSI

Mycobacterium bovis (BCG)

Cepa Danesa 1331

STATENS SERUM INSTITUT

5 Artillerivej

Cepa Danesa 1331

2300 Copenhague S - Dinamarca

VÍA INTRADÉRMICA

Venta bajo receta

Industria Danesa

COMPOSICIÓN

1 ml de vacuna reconstituida contiene:

0,75 mg de *Mycobacterium bovis* (BCG) Cepa Danesa 1331

3,75 mg de Glutamato de sodio

125 microgramos de Sulfato de magnesio

125 microgramos de Fosfato dibásico de potasio

1 mg de L-asparagina monohidratado

12,5 microgramos de Citrato de amonio férrico

18,4 mg de Glicerol (85.%)

0,5 mg de ácido cítrico monohidratado

1 ml de agua para inyectables c.s.p.

DESCRIPCIÓN

La vacuna BCG es una vacuna viva liofilizada derivada de la cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* (cepa Danesa 1331) para la inmunización activa contra la tuberculosis.

La vacuna BCG de SSI cumple con los requisitos para la vacuna BCG liofilizada (Requisitos para Sustancias Biológicas N°11) formulados por el Comité de Expertos


SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO


FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA



0958



en Normalización Biológica de la OMS.

INDICACIONES

Inmunización activa contra la tuberculosis

La vacuna BCG no asegura una inmunización completa.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO

La vacuna debe administrarse únicamente por vía intradérmica.

Preferentemente, la vacuna debe administrarse por personal entrenado en la técnica de vacunación intradérmica.

La inyección profunda de la vacuna aumenta el riesgo de úlcera supurante, linfadenitis y de formación de abscesos.

Las personas que resulten positivas en la prueba cutánea de tuberculina no deben recibir la vacuna BCG de SSI. La administración de la vacuna a estas personas podría producir un empeoramiento de la reacción local.

Aunque las reacciones anafilácticas son raras, siempre se debe contar con instalaciones para su tratamiento durante la vacunación.

Siempre que sea posible, los pacientes deben ser controlados durante 15 – 20 minutos después de la vacunación, por si se produjera una reacción alérgica.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Aunque no se han asociado efectos nocivos al feto o al niño con la vacuna BCG, no se recomienda vacunarse durante el embarazo o la lactancia.

Asimismo, en los sectores con alto riesgo de infección por tuberculosis, debe administrarse la vacuna BCG durante el embarazo y la lactancia si los beneficios de la vacunación superan a los riesgos.

POSOLOGÍA

EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRADÉRMICO

Dosis para infantes menores a los 12 meses de edad: 0,05 ml de la vacuna reconstituida.

Dosis para adultos y niños de 12 meses de edad y mayores: 0,1 ml de la vacuna reconstituida.

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

No debe limpiarse el tapón de goma del vial con ningún antiséptico o detergente. Si se utiliza alcohol para limpiar el tapón de goma, debe dejarse evaporar el alcohol antes

SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA



0958



de que la aguja de la jeringa atravesase el tapón.

Reconstituir solamente con el disolvente Sauton SSI. Utilizando una jeringa estéril, transferir al vial el volumen exacto de disolvente Sauton SSI (1 ml que corresponden a 10 dosis para adultos y niños de 12 meses de edad o mayores o 20 dosis para infantes menores de 12 meses de edad) invirtiendo suavemente el vial varias veces hasta disolución completa de la vacuna de BCG liofilizada. Gire suavemente el vial para reconstituir la vacuna antes de elaborar una nueva dosis.

Evite agitar el contenedor.

El sitio de inyección debe estar limpio y seco. Si se utiliza alcohol o alguna sustancia similar para limpiar la piel, debe esperarse hasta que se evapore antes de la inyección. Utilizar una jeringa estéril con una aguja corta y fina para cada inyección (35 G o 26 G x 10 mm). Evite limpiar la piel con antisépticos. No utilice inyector a presión. La inyección debe ser administrada lentamente en la capa superior de la piel. Una inyección aplicada de manera muy profunda puede aumentar el riesgo de formación de un absceso.

La vacuna reconstituida debe protegerse de la luz y almacenada entre + 2° C y + 8° C; utilizar dentro de las cuatro horas después de la reconstitución. Cualquier remanente debe ser desechado.

Generalmente, las pruebas de tuberculina no se realizan antes de la administración de BCG, pero si llegara a suceder, no se necesita la inmunización en las personas con reacción positiva.

Una región comúnmente utilizada para la vacunación es en el área de fijación del músculo deltoides en el húmero. Esta región se encuentra aproximadamente a un tercio en la parte superior del brazo.

Si la vacunación con la vacuna BCG ha sido exitosa, se podrá observar como reacción esperada induración y eritema leve en el sitio de inyección, seguido de una lesión local que puede ulcerarse después de algunas semanas y puede curarse en varios meses. La vacunación también puede causar que los ganglios linfáticos regionales ipsilaterales se agranden menos de 1 cm.

Debe evitarse la cicatrización de la úlcera por sequedad o abrasión (por ejemplo, debido al uso de ropa ajustada). No se recomienda el uso de un vendaje adhesivo.

SOBREDOSIS Y ADMINISTRACIÓN INCORRECTA

SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA



0958



Una sobredosis aumenta el riesgo de linfadenitis supurativa y puede resultar en úlceras supurantes produciendo una formación excesiva de escaras.

Una sobredosis excesiva aumenta el riesgo de complicaciones adversas de la vacuna BCG.

La inyección profunda incrementa el riesgo de linfadenitis y de formación de abscesos

EFFECTOS INDESEABLES

Efectos secundarios raros

- Fiebre y dolor de cabeza
- Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales > 1 cm
- Reacción en el sitio de inyección con eritema grave y doloroso
- Úlcera y secreción en la zona de inyección

Efectos secundarios poco frecuentes

- Linfadenitis supurante, formación de abscesos
- Complicaciones propagadas de la vacuna BCG tales como osteítis u osteomielitis.
- Reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia

Durante el control de reacciones adversas, entre los pacientes que recibieron la inyección se reportaron casos de desmayos. En raras ocasiones también han sido reportados convulsiones y ataques de apoplejía.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Las observaciones llevaron a la hipótesis que el efecto protector de la vacuna BCG deriva de la interferencia de la diseminación hematológica del *M. tuberculosis* bacillus del sitio principal.

La vacunación BCG no previene la infección por *M. tuberculosis* pero ayuda al anfitrión para retrasar el crecimiento de gérmenes en el primer lugar de la inyección y para prevenir la difusión masiva linfohematológica.

Usualmente, la respuesta celular CD4 se asume que contribuye a la reacción inmunológica contra el antígeno BCG más que a una respuesta de las células B humoral.

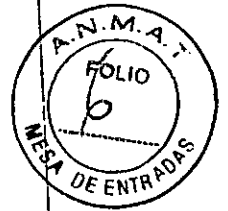
La inmunidad protectora se desarrolla dentro de las 4 - 6 semanas después de la

SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA



0958



vacunación. La duración de la inmunidad después de las vacunas BCG se desconoce. La vacuna BCG es más eficaz contra la miliar y la meningitis tuberculosa. Además, se demostró que la cepa Danesa de BCG protege contra la infección por *M. leprae*.

La vacunación con la vacuna BCG de SSI causa una reacción inmune mediada por células que confiere un rango de protección contra la infección por *M. tuberculosis*. Se desconoce la duración de la inmunidad después de la vacunación con BCG, pero hay datos acerca de una disminución de la inmunidad después de 10 años.

Las personas vacunadas por lo general se hacen positivas a la prueba de tuberculina después de 4 a 8 semanas. Una prueba cutánea de tuberculina positiva indica una respuesta del sistema inmunológico debido a la vacunación con BCG o a una infección micobacteriana.

Propiedades farmacocinéticas

No aplica a las vacunas.

CALENDARIO DE VACUNACIÓN

De acuerdo con el calendario de vacunación en Argentina, la vacuna BCG debe ser rutinariamente administrada a todos los niños con riesgo a la exposición temprana a la enfermedad.

Al nacer debe administrarse una sola dosis de vacuna BCG de SSI. En el caso de los niños con retraso en el calendario o sin documentación de la vacunación ni alguna cicatriz, se recomienda la vacunación hasta seis años de edad. La vacuna se puede inyectar de forma concomitante con la vacuna contra DPT, DT, TT y sarampión, paperas, rubéola y la vacuna contra la polio (OPV e IPV).

INTERACCIONES

La vacuna BCG SSI puede administrarse simultáneamente con otras vacunas pero estas no deben ser administradas en el mismo brazo. En el caso de que dos vacunas vivas atenuadas no sean administradas simultáneamente en el mismo día, debe respetarse un periodo de tiempo de por lo menos cuatro semanas para administrar la próxima vacuna viva atenuada. No debe administrarse una vacuna adicional en el brazo utilizado para la vacuna BCG por 3 meses debido a riesgo de provocar una linfadenitis regional.

Tratamiento de infección inadvertida BCG con los medicamentos contra la

SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA



0958



tuberculosis

En casos de infección sistémica inadvertida o infección local persistente con *Mycobacterium bovis* BCG, debe consultarse a un médico especialista para recibir un tratamiento adecuado.

El siguiente cuadro indica la sensibilidad antibiótica las drogas antituberculosas seleccionadas para el *Mycobacterium bovis* BCG, cepa Danesa 1331, en términos de concentración inhibitoria mínima (CIM).

Droga	Concentración inhibitoria mínima (CIM)
Isoniacida	0, 4 mg/ l
Estreptomicina	2, 0 mg/ l
Rifampicina	2, 0 mg/ l
Etambutol	2, 5 mg/ l

La CIM para isoniacida es 0,4 mg/l. No hay consenso sobre si *Mycobacterium bovis* BCG, cepa Danesa 1331 debe ser clasificado como sensible, moderadamente sensible o resistente a la isoniacida cuando la CIM es de 0,4 mg/l. Sin embargo, en base al criterio establecido para *Mycobacterium tuberculosis*, la cepa puede considerarse como con sensibilidad moderada

. La Cepa Danesa 1331 es resistente a la pirazinamida.

EFFECTOS ADVERSOS Y COLATERALES

Después de la administración de la vacuna BCG es normal que haya una reacción local.

Una pequeña, induración blanda de color rojo aparecerá en el sitio de inyección que cambiará gradualmente a una vesícula pequeña y más tarde a una úlcera dentro de 2 a 4 semanas.

La reacción por lo general disminuye en 2 a 5 meses y una cicatriz superficial de 2 a 10 mm de diámetro permanecerá en casi todos los niños.

En raras ocasiones, el nódulo podría persistir y transformarse en una ulcera. Ocasionalmente, los ganglios linfáticos de la axila podrían agrandarse de 2 a 4 meses después de la inmunización. Las inyecciones subcutáneas accidentales pueden

SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO

FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA



0958



producir formación de abscesos y la cicatrización retráctil consecuente.

CONTRAINDICACIONES

La vacuna BCG SSI no debe ser administrada a las personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna.

Debe posponerse la vacunación en las personas que sufren del síndrome febril agudo severo o en caso de infecciones cutáneas generalizadas. Aunque el eczema no es una contraindicación, la zona de inyección debe estar libre de lesiones.

La vacuna BCG SSI no debe administrarse en personas con lo siguiente:

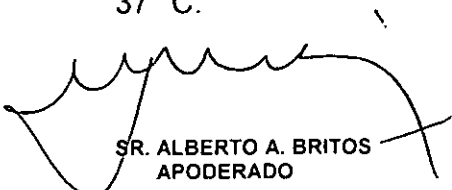
- En personas en tratamiento con corticoides sistémicos u otro tratamiento inmunosupresor, incluyendo la radioterapia. Esto también incluye a los niños expuestos a los tratamientos inmunosupresores en el útero o a través de la lactancia (por ejemplo, tratamiento materno con antagonistas del TNA- α), durante el tiempo que siga siendo posible una influencia postnatal del estado inmune del infante.
- En personas con condiciones malignas (por ejemplo, linfoma, leucemia, enfermedad de Hodgkin u otros tumores del sistema reticuloendotelial).
- Inmunodeficiencia primaria o secundaria, incluyendo infección por VIH y los infantes nacidos de madres VIH positiva, incluso si no muestran síntoma alguno de la infección por VIH.
- En personas cuyo sistema inmune sea cuestionable.

El efecto de la vacuna BCG puede ser exagerado en estas personas, y es posible la existencia de una infección generalizada por BCG.

La vacuna BCG de SSI no debe administrarse en pacientes que reciben medicamentos contra la tuberculosis.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

La vacuna BCG se deteriora al estar en contacto directo con la luz del sol o por exposición a la luz del ambiente (incluyendo luz artificial) incluso en una exposición de corta duración. Las vacunas liofilizadas gradualmente pierden la potencia. La vacuna está estable cuando se la almacena refrigerada entre los + 2° C y + 8° C. Sin embargo, una pérdida significativa de la potencia aparecerá en algunas semanas a + 37° C.


SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO
M


FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA



0958



El efecto deletereo de la exposición de la vacuna a altas temperaturas es acumulativo.
La vacuna liofilizada debe estar continuamente almacenada entre los + 2° C y + 8° C.
El diluyente no debe congelarse.

Elaborado en Dinamarca por:

Statens Serum Institut

Artillerivej, 5

2300 – Copenhague S,

Dinamarca

Teléfono: +45 3268 3268

Fax: +45 3268 3973

E-mail: serum@ssi.dk

Importado y comercializado por representante exclusivo en la República Argentina

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

José Evaristo Uriburu 153 (C1027AAC) – Buenos Aires – Argentina

Teléfono: +54 11 4953 7215 – Fax: +54 11 4953 4946

Director Técnico: Anabela Marisa Martínez – Farmacéutica

Especialidad medicinal aprobada por el Ministerio de Salud Certificado N° 44165



SR. ALBERTO A. BRITOS
APODERADO



FARM. ANABELA M. MARTINEZ
DIRECTORA TÉCNICA