

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**VACCIN BCG AJVaccines, poudre et solvant pour suspension injectable**  
**Vaccin BCG, lyophilisé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 dose (0,1 ml) pour les adultes et les enfants âgés de 12 mois et plus contient :

BCG (Bacilles de Calmette-Guérin), *Mycobacterium bovis* souche danoise 1331, vivante atténuée,  $2-8 \times 10^5$  UFC.

Après reconstitution, 1 dose (0,05 ml) pour les enfants de moins de 12 mois contient :

BCG (Bacilles de Calmette-Guérin), *Mycobacterium bovis* souche danoise 1331, vivante atténuée,  $1-4 \times 10^5$  UFC.

Ceci est une présentation multidose. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable.

Poudre cristalline blanche (peut être difficile à voir car la quantité de poudre dans le flacon est faible).

Le solvant est une solution incolore sans particules visibles.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Immunisation active contre la tuberculose.

VACCIN BCG AJVaccines doit être utilisé selon les recommandations nationales officielles.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Adultes et enfants âgés de 12 mois et plus :

Une dose de 0,1 ml de vaccin reconstitué doit être administrée strictement par voie intradermique.

Enfants âgés de moins de 12 mois :

Une dose de 0,05 ml de vaccin reconstitué doit être administrée strictement par voie intradermique.

Un test tuberculinique pourra être effectué avant administration de VACCIN BCG AJVaccines en fonction des recommandations nationales.

### **Mode d'administration**

Le site d'injection doit être propre et sec. Si un antiseptique (tel que l'alcool) est utilisé pour nettoyer la peau, il faut le laisser évaporer complètement avant d'injecter le vaccin.

VACCIN BCG AJVaccines doit être administré par une personne formée à la technique d'injection par la voie intradermique.

Le vaccin doit être injecté strictement par voie intradermique dans le bras, au-dessus de l'insertion distale du muscle deltoïde sur l'humérus (approximativement à un tiers du haut du bras), comme suit:

- Tendre la peau entre le pouce et l'index.
- Placer l'aiguille presque parallèle à la surface de la peau et insérer lentement (biseau en haut), environ 2 mm dans la couche superficielle du derme.
- L'aiguille doit être visible au travers de l'épiderme pendant l'insertion.
- Effectuer l'injection lentement.
- Une papule pâle en peau d'orange qui apparaît est le signe d'une injection correcte.
- Pour faciliter la cicatrisation, il est préférable de laisser le site d'injection à découvert.

Pour toute information concernant la réaction attendue après vaccination réussie avec le VACCIN BCG AJVaccines, voir rubrique 4.8.

VACCIN BCG AJVaccines doit être administré avec une seringue graduée en centième de ml (1/100 ml) munie d'une aiguille courte biseautée (25G/0,50 mm ou 26G/0,45 mm). Les injecteurs sous pression sans aiguille ou les applicateurs pour multipuncture ne doivent pas être utilisés pour administrer le vaccin.

Instructions pour la reconstitution du vaccin avant l'administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile sévère aiguë ou de dermatose infectieuse généralisée. L'eczéma n'est pas une contre-indication, mais le site d'injection du vaccin ne doit pas présenter de lésion.

VACCIN BCG AJVaccines ne doit pas être administré aux personnes sous traitement par corticothérapie par voie générale ou un autre traitement immunosuppresseur y compris la radiothérapie. Cela concerne aussi les nourrissons exposés à un traitement immunosuppresseur in utero ou lors de l'allaitement, tant que ce traitement peut exercer une influence postnatale du statut immunitaire du nourrisson (par exemple, traitement de la mère par des antagonistes du TNF-?).

En outre, VACCIN BCG AJVaccines ne doit pas être administré aux personnes souffrant d'affections malignes (par exemple lymphome, leucémie, maladie d'Hodgkin ou autres tumeurs du système réticulo-endothélial), aux personnes atteintes d'immunodéficiences primaires ou secondaires, aux personnes infectées par le VIH incluant les enfants nés de mères séropositives pour le VIH.

Chez les personnes dont le statut immunitaire est douteux, la vaccination BCG doit être différée jusqu'à ce que le statut immunitaire ait été évalué.

L'effet de la vaccination BCG peut être exagéré chez les patients immunodéprimés et une infection BCG généralisée est possible.

VACCIN BCG AJVaccines ne doit pas être administré aux patients recevant un traitement antituberculeux.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Bien que les réactions d'anaphylaxie soient rares, un traitement médical approprié doit toujours être disponible lors de la vaccination. Chaque fois que possible, afin d'assurer un suivi en cas de réactions allergiques, les patients doivent rester en observation 15 à 20 minutes après l'administration du vaccin.

Les personnes présentant une réaction positive à la tuberculine (voir les recommandations nationales pour la définition d'une réaction positive à la tuberculine) ne nécessitent pas d'être vaccinées. L'administration du vaccin chez ces personnes peut entraîner une réaction locale importante.

L'administration du vaccin effectuée trop profondément augmente le risque d'ulcération avec écoulement, de lymphadénite et de formation d'abcès. Voir rubrique 4.2 pour le mode d'administration.

VACCIN BCG AJVaccines ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Pour les effets indésirables dus à une infection BCG et pour la sensibilité de cette souche aux médicaments antituberculeux, voir rubrique 4.8.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Des cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) ont été signalés après l'instauration d'un traitement antirétroviral chez des enfants infectés par le VIH ou après l'instauration d'un traitement pour d'autres déficits immunitaires sévères chez des enfants ayant préalablement reçu un vaccin BCG. On a rapporté l'apparition des symptômes suivants en association avec l'IRIS, dans les semaines ou les mois suivant la mise en place de l'immunothérapie : adénite, adénite suppurée, sécrétion purulente, ulcération cutanée, abcès cutané, fièvre. Les médecins doivent être avertis du risque d'apparition de ce syndrome lors de la prise en charge de patients atteints d'une immunodéficience primaire ou secondaire ayant préalablement reçu un vaccin BCG.

Le vaccin BCG AJVaccines contient moins d'1 mmol de potassium (39 mg) et de sodium (23 mg) par dose et est pratiquement exempt de potassium et de sodium.

##### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

La vaccination BCG intradermique peut être associée avec d'autres vaccins inactivés ou vivants incluant les vaccins combinés rougeole, oreillons, rubéole.

L'administration concomitante d'autres vaccins avec le VACCIN BCG AJVaccines ne doit pas être effectuée dans le même bras. Si la vaccination n'est pas faite en même temps, un minimum de 4 semaines doit normalement être respecté avant l'administration de deux vaccins à germes vivants.

Il est préférable de n'effectuer aucune autre vaccination dans le bras utilisé pour la vaccination BCG pendant au moins 3 mois à cause du risque de lymphadénite régionale.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Bien qu'aucun effet fœtotoxique n'ait été associé au VACCIN BCG AJVaccines, la vaccination n'est pas recommandée pendant la grossesse.

##### Allaitement

Bien qu'aucun effet délétère pour l'enfant allaité n'ait été associé au VACCIN BCG AJVaccines, la vaccination de la mère n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Cependant, dans les zones à haut risque d'infection tuberculeuse, le VACCIN BCG AJVaccines peut être administré pendant la grossesse ou l'allaitement, si le bénéfice de la vaccination l'emporte sur le risque.

##### Fertilité

Aucune donnée clinique ou préclinique n'est disponible concernant les effets possibles du VACCIN BCG AJVaccines sur la fertilité masculine ou féminine.

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VACCIN BCG AJVaccines n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8. Effets indésirables

La réaction attendue après vaccination avec VACCIN BCG AJVaccines inclue une induration au site d'injection, suivie d'une lésion locale pouvant ulcérer quelques semaines plus tard et cicatriser après quelques mois, laissant une petite cicatrice plate.

Une sensibilité ou un érythème peuvent apparaître au niveau du site d'injection.

Elle peut également induire le développement d'un ganglion lymphatique régional de moins de 1 cm.

Les effets indésirables du vaccin sont les suivants :

	Peu fréquent (?1/1 000 à 1/100)	Rare (?1/10 000 à 1/1 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Ganglion lymphatique régional > 1 cm	
Affections du système nerveux	Céphalées	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Ostéite
Infections et infestations	Lymphadénite suppurative	Ostéomyélite
		Abcès au site d'injection

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fièvre

Ulcération au site d'injection

Ecoulement au site d'injection

Affections du système immunitaire

Réaction anaphylactique

Réaction allergique

Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4).

Quelques cas de syncope, d'épilepsie et de convulsion ont été rapportés lors de la surveillance après la commercialisation chez les patients ayant reçus des injections.

Une réponse excessive au VACCIN BCG AJVaccines peut résulter en une ulcération suppurative. Ce risque peut être augmenté en cas d'injection sous-cutanée ou d'un surdosage. Il est vivement recommandé de laisser sécher l'ulcère et d'éviter tout frottement de la plaie (par exemple, par le port de vêtements serrés).

L'avis d'un expert doit être demandé pour la mise en place d'un traitement approprié pour les infections systémiques ou les infections locales persistantes suite à la vaccination avec VACCIN BCG AJVaccines.

Sensibilité de la souche BCG aux antibiotiques :

La rubrique 5.1 comprend un tableau avec les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les médicaments antituberculeux sélectionnés envers la souche BCG danoise 1331 (tel que déterminé par Bactec 460). La CMI pour l'Isoniazide est de 0,4 mg/l. Il n'existe pas de consensus permettant de déterminer si le *Mycobacterium bovis* doit être classé comme sensible, moyennement sensible ou résistant à l'Isoniazide lorsque la CMI est de 0,4 mg/l. Cependant, d'après les différents critères applicables à *Mycobacterium tuberculosis*, la souche *M.bovis* pourrait être considérée comme moyennement sensible.

## **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

## **4.9. Surdosage**

Le surdosage augmente le risque de lymphadénite suppurative et peut entraîner la formation de cicatrices hypertrophiques.

Les forts surdosages augmentent le risque de complications.

Pour le traitement des infections par dissémination du BCG, voir rubrique 4.8 Effets indésirables.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Tuberculose, bacterie vivante atténuée, Code ATC : J 07 AN 01.**

Les valeurs de CMI pour les agents anti-tuberculeux sélectionnés contre la souche BCG danoise 1331 utilisant la méthode Bactec 460 de la façon suivante :

<b>Médicament</b>	<b>Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI)</b>
Isoniazide	0,4 mg/l
Streptomycine	2,0 mg/l
Rifampicine	2,0 mg/l
Ethambutol	2,5 mg/l

La souche BCG danoise 1331 est résistante à la pyrazinamide.

La vaccination par VACCIN BCG AJVaccines induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire qui confère un niveau de protection variable contre l'infection à Mycobacterium tuberculosis. La durée de l'immunité après vaccination avec BCG n'est pas connue, mais il existe des indications d'une immunité décroissante après 10 ans.

Les personnes vaccinées deviennent normalement positives à la tuberculine 6 semaines après vaccination. Une réponse positive au test tuberculinique indique une réponse du système immunitaire à une vaccination BCG ou à une infection mycobactérienne. Cependant, la relation entre la réaction au test tuberculinique post-vaccinal et le niveau de protection obtenu par la vaccination BCG n'est pas claire.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Aucune donnée n'est disponible.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Poudre : Glutamate de sodium.

Solvant : Sulfate de magnésium heptahydraté, phosphate dipotassique, acide citrique monohydraté, L-asparagine monohydratée, citrate d'ammonium ferrique, glycérol à 85%, eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

VACCIN BCG AJVaccines ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. La stabilité en termes de viabilité a été démontrée pendant 4 heures après reconstitution.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C – 8°C).

Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour connaître les conditions de conservation après la reconstitution du vaccin, voir rubrique 6.3.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poudre en flacon (verre ambré de type I) avec un bouchon (bromobutyl) et un capuchon (aluminium) + 1 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (chlorobutyl) et un capuchon (aluminium) – boîte de 1, 5 ou 10 flacons.

La boîte de 1 flacon contient un nécessaire d'injection unidose [1 seringue (polypropylène) + 2 aiguilles (1 longue pour l'addition du solvant et 1 courte pour l'injection intradermique)].

Un flacon de vaccin reconstitué contient 1 ml, correspondant à 10 doses pour adultes et enfants âgés de 12 mois et plus (0,1 ml) ou 20 doses pour enfants de moins de 12 mois (0,05 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

### Reconstitution :

Seul le solvant fourni avec le VACCIN BCG AJVaccines doit être utilisé pour la reconstitution.

Le bouchon en caoutchouc ne doit pas être essuyé avec des antiseptiques ou des détergents. Si de l'alcool est utilisé pour nettoyer le bouchon du flacon, il faut le laisser évaporer avant d'introduire l'aiguille de la seringue dans le bouchon.

Avant administration, le vaccin doit être inspecté visuellement avant et après reconstitution pour l'absence de particules étrangères dans le flacon.

Utiliser une seringue pourvue d'une aiguille longue et transférer dans le flacon le volume de solvant indiqué sur l'étiquetage. Retourner avec précaution plusieurs fois le flacon afin de remettre complètement en suspension le BCG lyophilisé. NE PAS AGITER. Faire rouler doucement entre les mains le flacon de vaccin reconstitué avant de prélever chacune des doses du flacon. Dans la seringue, la suspension vaccinale doit avoir un aspect homogène, légèrement opaque et incolore.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. La stabilité en termes de viabilité a été démontrée pendant 4 heures après reconstitution.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **AJ VACCINES A/S**

5, ARTILLERIVEJ

DK-2300 COPENHAGUE S

DANEMARK

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 364 660 7 4 : Poudre en flacon (verre ambré de type I) avec un bouchon (bromobutyl) et un capuchon (aluminium) + 1 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (chlorobutyl) et un capuchon (aluminium) - boîte de 1.

- 34009 364 664 2 5 : Poudre en flacon (verre ambré de type I) avec un bouchon (bromobutyl) et un capuchon (aluminium) + 1 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (chlorobutyl) et un capuchon (aluminium) - boîte de 1 avec nécessaire d'injection unidose [1

seringue (polypropylène) + 2 aiguilles (1 longue pour l'addition du solvant et 1 courte pour l'injection intradermique)].

- 34009 364 661 3 5 : Poudre en flacon (verre ambré de type I) avec un bouchon (bromobutyl) et un capuchon (aluminium) + 1 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (chlorobutyl) et un capuchon (aluminium) - boîte de 5.

- 34009 364 663 6 4 : Poudre en flacon (verre ambré de type I) avec un bouchon (bromobutyl) et un capuchon (aluminium) + 1 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (chlorobutyl) et un capuchon (aluminium) - boîte de 10.

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I