

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BCG Synthaverse 100 mg, poeder voor suspensie voor intravesicaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 flacon met het poeder bevat:

Levende verzwakte *Bacillus Calmette-Guérin*, Braziliaanse BCG Moreau-substam – 100 mg

1 flacon BCG Synthaverse bevat 300 - 1200 miljoen levende BCG.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor suspensie voor intravesicaal gebruik

Wit of crèmekleurig, droog, amorf poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Het geneesmiddel is bestemd voor gebruik bij de behandeling van oppervlakkige, epitheliale, niet-invasieve blaastumoren (urotheelcarcinoom Ta, Tis, T1).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén dosis BCG Synthaverse, overeenkomend met 1 dosis gebruikt voor 1 intravesicale infusie, is de inhoud van 1 flacon (100 mg) gereconstitueerd in 1 ml isotone natriumchlorideoplossing.

Het 50 mg preparaat kan worden gebruikt in het geval van herhaalde bijwerkingen (dysurie, verhoging van de lichaamstemperatuur) of een verhoogde tuberculinereactie.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, er zijn echter ook producten met een lagere sterkte dan 100 mg beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Verwijder urine uit de blaas met behulp van een 12-14F-katheter die via de urethra is ingebracht. Breng langzaam de volledige hoeveelheid BCG-suspensie (50 ml) in via de katheter en dien 5 ml steriele natriumchlorideoplossing toe om alle BCG-suspensie uit de katheter te verwijderen.

De patiënt mag 3-4 uur vóór en 2 uur na toediening van het geneesmiddel niets drinken. Verwijder de katheter nadat het geneesmiddel is toegediend.

De suspensie mag niet eerder dan 14 dagen na het nemen van een biopt uit de tumor of het slijmvlies van de blaas of transurethrale resectie van de blaastumor (TUR) in de blaas worden toegediend.

De procedure moet eenmaal per week gedurende zes opeenvolgende weken worden uitgevoerd en worden gevolgd door de aanbevolen onderhoudsbehandeling elke 3 maanden, eenmaal per week gedurende drie opeenvolgende weken. Als terugkeer van de tumor wordt vastgesteld, moet de behandeling van 6 weken worden herhaald.

Wijze van blaaslediging

De patiënt moet worden aangeraden 2 uur na toediening van het geneesmiddel te urineren. Als het niet lukt om de blaas volledig te ledigen (urineretentie na mictie), moet de patiënt worden gekatheteriseerd en de achtergebleven urine worden verwijderd. Na blaaslediging moet het toilet met standaarddesinfectiemiddelen worden gereinigd.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Symptomatische infecties van de urinewegen

In deze gevallen dient de behandeling met BCG Synthavese te worden gestopt, totdat de resultaten van de urinekweek negatief zijn en de therapie met antibiotica en/of urinaire antiseptica is gestopt.

Macroscopische hematurie

In deze gevallen dient de behandeling met BCG Synthavese te worden gestopt of uitgesteld, totdat de hematurie succesvol behandeld of verdwenen is.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traumatische katheterisatie of andere beschadigingen aan de urethra of blaasmucosa verhogen de kans op een systemische BCG-infectie. Het wordt aanbevolen de instillatie van BCG Synthavese bij deze patiënten uit te stellen totdat de beschadiging van de mucosa is genezen.

Het geneesmiddel bevat levende verzwakte *Mycobacterium bovis*-bacillen en daarom moeten alle hulpmiddelen en materialen (spuiten, katheters enz.) na afronding van de procedure worden afgevoerd in overeenstemming met de voorschriften voor gevaarlijk afval.

Het geneesmiddel mag niet intraveneus, subcutaan of intramusculair worden gebruikt.

Na toediening van het geneesmiddel dient de hoeveelheid vocht die binnen 24 uur na de eerste mictie wordt ingenomen, te worden verhoogd. In dit tijd moeten ten minste 12 glazen vocht worden ingenomen. Regelmatig plassen.

Glijmiddelen die tijdens het inbrengen van de katheter worden gebruikt, mogen geen tuberculostatica bevatten.

De BCG-suspensie voor intravesicaal gebruik dient vlak voor de procedure te worden voorbereid. Er moeten voorzorgsmaatregelen worden getroffen voor het geval dat behandeling van complicaties als gevolg van tuberculostatica of allergieën nodig is.

Voordat de behandeling wordt gestart, moet een intradermale tuberculinetest (Mantoux-test, PPD-test) bij de patiënt worden uitgevoerd om de mate van immunoreactiviteit van de patiënt te beoordelen. In geval van een zeer sterke induratie of wanneer de diameter ervan meer dan 1 cm bedraagt (een induratie met een diameter van meer dan 6 mm wordt als positieve reactie beschouwd) moet worden afgezien van de geplande immunotherapie. Na afronding van een behandeling van 6 weken moet de intradermale tuberculinetest worden herhaald om het effect van de behandeling op de algemene immunoreactiviteit van de patiënt te beoordelen. Bij sommige patiënten neemt deze reactiviteit duidelijk toe.

Opvlamming van een latente BCG-infectie (met inbegrip van vertraagde diagnose)

Het is mogelijk dat na toediening van dit geneesmiddel BCG-bacillen nog jarenlang in het lichaam van de patiënt aanwezig blijven. Deze latente BCG-infectie kan jaren na de eerste infectie opvlammen, in het bijzonder door granulomateuze pneumonitis, abcessen, geïnfecteerde aneurysma's of infectie van een implantaat, transplantaat of het omliggende weefsel. De patiënt moet worden gewezen op de mogelijkheid van late opvlamming van een latente BCG-infectie en worden voorgelicht over de acties die moeten worden ondernomen als symptomen zoals koorts en gewichtsverlies door onbekende oorzaak optreden. Bij vermoeden van een opvlamming van een latente BCG-infectie dient een arts gespecialiseerd in infectieziekten te worden geraadpleegd.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gebruik het geneesmiddel niet bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met cytostatica of systemisch toegediende steroïden. Topische steroïden zijn bij behandeling met het geneesmiddel niet gecontra-indiceerd.

Tijdens BCG-behandeling dient de toediening van antibiotica met een mogelijk bactericide effect op bacillen te worden beperkt, evenals de toediening van derivaten van acetylsalicylzuur (aspirine) en bepaalde antitrombotica.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / Anticonceptie

Seksuele onthouding wordt aanbevolen gedurende 48 uur na toediening van het geneesmiddel in de blaas. Na de instillatie moeten gedurende ten minste één week condooms worden gebruikt.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van BCG bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). BCG Synthavase wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Er wordt geen verhoogd risico op bijwerkingen verwacht bij de behandeling van vrouwen die borstvoeding geven. Er worden geen effecten op het kind dat borstvoeding krijgt verwacht. Daarom kan BM BCG ONCO gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er is aangetoond dat intravesicale BCG-behandeling nadelige effecten heeft op de spermatogenese en kan resulteren in oligospermie of azoöspermie. Uit dieronderzoek is gebleken dat deze effecten van voorbijgaande aard en omkeerbaar kunnen zijn. Het is echter raadzaam dat mannen zich vóór aanvang van de behandeling laten adviseren over de mogelijkheden voor spermaconserving.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen zijn niet onderzocht. Bij sommige patiënten kunnen de psychomotorische prestaties worden beperkt door bekende bijwerkingen, waaronder malaise of zwakte. Patiënten mogen geen voertuig besturen en geen machines bedienen als deze symptomen optreden.

4.8. Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zoals elk geneesmiddel kan ook BCG Synthaverse bijwerkingen hebben.

Behandeling van niet-invasief blaascarcinoom met geneesmiddelen die in de blaas worden toegediend, wordt door het merendeel van de patiënten goed verdragen, maar er kunnen lokale of algemene bijwerkingen optreden.

De meest voorkomende complicatie is cystitis, waarvan de symptomen zich doorgaans na de tweede of derde toediening openbaren. Pollakisurie, hematurie en pijnlijke aandrang, waargenomen op de dag van toediening van het geneesmiddel, verdwijnen meestal na enkele uren.

Er zijn ook ernstiger bijwerkingen van de behandeling bekend, zoals tuberculeuze ontsteking van de binnenste laag van de blaaswand, prostatitis en/of epididymitis met verkazende necrotische laesies.

Bij patiënten met de voornoemde symptomen van een gegeneraliseerde infectie moet behandeling met het geneesmiddel absoluut worden gestaakt.

Naast lokale bijwerkingen kunnen er ook algemene bijwerkingen optreden, zoals malaise, kortdurende stijging van de lichaamstemperatuur (38°C-39°C), koude rillingen, misselijkheid, spier- en gewrichtspijn, diarree en pijn rond de geslachtsorganen.

Algemene symptomen houden doorgaans 1-3 dagen aan.

In zeer zeldzame gevallen maken de voornoemde symptomen het noodzakelijk om de behandeling te staken en tuberculostatika toe te dienen.

Laesies met tuberculeus granulatieweefsel zijn ook in de lever waargenomen.

Alle ernstigere bijwerkingen van intravesicale toediening van het geneesmiddel verdwijnen meestal na vier maanden tuberculostatische chemotherapie.

Na toediening van BCG Synthaverse kunnen de volgende symptomen optreden:

- **allergische reactie**, die zich kan manifesteren als ademhalingsproblemen, hoesten, huiduitslag en gezichtsoedeem;
- **tuberculose-infectie**, die zich kan manifesteren als hoesten, hoge koorts die langer dan 12 uur aanhoudt (temperatuur hoger dan 39,5°C) of koorts die langer dan 2 dagen aanhoudt (temperatuur hoger dan 38,5°C), inclusief een opvlamming van een latente infectie (zie rubriek 4.4);
- gele ogen of gele huid;
- grijs- of witachtige ontlasting;
- koorts (temperatuur lager dan 38,5°C) met koude rillingen, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn die langer dan 2 dagen aanhoudt;
- duidelijke pijn tijdens het urineren of overmatig urineren;
- panoftalmie;
- hematurie.

b. Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande tabel is opgesteld overeenkomstig de MedDRA-classificatie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequentie is vastgesteld aan de hand van de volgende criteria: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Tuberculoseachtige ontsteking van de diepere lagen van de blaaswand	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
	Tuberculeuze infectie (hoesten, hoge koorts die langer dan 12 uur aanhoudt [temperatuur hoger dan 39,5°C] of koorts die langer dan twee dagen aanhoudt [temperatuur hoger dan 38,5°C]), inclusief een opvlaming van een latente infectie	
	Prostatitis en/of epididymitis met vorming van verkazende necrosehaarden	
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reactie (ademhalingsproblemen, hoesten, huiduitslag, gezichtsoedeem)	
Oogaandoeningen	Ontstekingsziekten van de oogbol	
	Gele ogen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Haarden van tuberculoseachtig granulatieweefsel in de longen	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	
	Misselijkheid	
	Grijs- of witachtige ontlasting	
Lever- en galaandoeningen	Haarden van tuberculoseachtig granulatieweefsel in de lever	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Gele huid	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie, artralgie	
	Artritis	
Nier- en urinewegaandoeningen	Tenesmus vesicae op de dag van toediening	
	Pollakisurie	
	Hematurie	
	Polyurie	
	Duidelijke pijn bij het urineren	
	Cystitis	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in het genitale gebied	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koude rillingen	
	Koorts (lager dan 38,5°C) met koude rillingen, hoofdpijn, myalgie of artralgie die langer dan 2 dagen aanhoudt	
	Kortdurende stijging van de lichaamstemperatuur(38°C - 39°C)	
	Malaise	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

Bijwerkingen kunnen ook worden gemeld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

4.9. Overdosering

Als een te hoge dosis is toegediend of als het geneesmiddel te lang in de blaas is gebleven, moet de blaas enkele malen worden gespoeld met steriele natriumchlorideoplossing. Verwijder in de blaas achtergebleven urine met een katheter (bij patiënten met urineresidu) en geef tuberculostatika als er septische symptomen optreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, overige immunostimulantia. ATC-code: L03AX03

Werkingsmechanisme

Intravesicale toediening van BCG stimuleert het immuunsysteem en heeft antitumor activiteit. Het doel is om de primaire tumor uit te roeien (Tis) of een volgend recidief uit te stellen of te voorkomen (Ta, Tis, T1). Het specifieke werkingsmechanisme van BCG is niet volledig bekend. Studiegegevens wijzen erop dat het medicijn een ontstekingsstoestand in de blaaswand stimuleert.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

BCG wordt toegepast als niet-specifieke immunostimulerende factor bij de behandeling van bepaalde typen carcinoom.

Intravesicale toediening van BCG is bedoeld om de primaire tumor te elimineren of daaropvolgende recidieven uit te stellen of te voorkomen. Het specifieke werkingsmechanisme van BCG is niet volledig verklaard. Aangenomen wordt dat het geneesmiddel het ontstaan van een ontsteking in de blaaswand stimuleert, die het organisme beschermt tegen de ontwikkeling van de ziekte, en tevens het immuunsysteem van de patiënt stimuleert.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens uit conventionele veiligheidsfarmacologische en toxicologische onderzoeken hebben geen andere risico's aan het licht gebracht dan de risico's die al bij mensen zijn gerapporteerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Mononatriumglutamaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid waargenomen.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie blijft de oplossing gedurende 4 uur stabiel bij kamertemperatuur.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

De flacons in de secundaire verpakking bewaren ter bescherming tegen zonlicht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

100 mg van het poeder in een flacon van glas type I in een kartonnen doos – verpakkingsgrootte 1 of 5 stuks. De stop van de flacon is gemaakt van chloorbutylrubber of broombutylrubber met een siliconenlaag.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

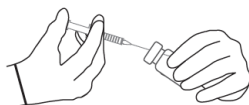
Instructies voor gebruik/hantering

Bij het inbrengen van de katheter moet voorzichtigheid in acht worden genomen om beschadiging van het epitheel te voorkomen, wat zou kunnen leiden tot systemische BCG-infectie. Het gebruik van glijmiddel wordt aanbevolen om het risico op traumatische katheterisatie te minimaliseren en het ongemak voor de patiënt te verminderen. Vrouwen hebben mogelijk minder glijmiddel nodig dan mannen. Het legen van de blaas na katheterisatie helpt om de resten van glijmiddel te verminderen voordat BCG wordt aangebracht.

Vóór gebruik moet het product onder aseptische omstandigheden worden geresuspendeerd met een steriele natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) (zie hieronder). BCG Synthaverse suspensie voor intravesicaal gebruik dient vlak voor de procedure te worden bereid.

Vermijd contact van BCG Synthaverse met de huid. Tijdens de bereiding en toediening van het product moeten handschoenen worden gedragen.

1. Maak steriele spuiten klaar: één met 1 ml steriele isotone natriumchlorideoplossing en één met een inhoud van ten minste 50 ml, gevuld met 49 ml steriele isotone natriumchlorideoplossing. U dient de flacon met het poeder zorgvuldig te desinfecteren met een kompres gedrenkt in 70% ethylalcohol, voor en na het verwijderen van de plastic stop.
2. Prik met een steriele naald door de rubberen stop van de flacon met het poeder. Injecteer langzaam 1 ml isotone natriumchlorideoplossing langs de binnenwand van de flacon om schuimvorming te voorkomen.



3. Trek de volledige inhoud van de flacon voorzichtig terug in dezelfde spuit, en spuit het vervolgens langzaam terug in de flacon – wederom voorzichtig om schuimvorming te voorkomen. Herhaal dit proces meerdere keren totdat een egale suspensie is verkregen.



Schud de flacon niet om schuimvorming van de suspensie te voorkomen. Door schudden of schuimvorming kunnen zich neerslagen en vlokken vormen. Gooi de flacon weg als zich neerslagen of vlokken vormen.



4. Gebruik de steriele spuit van 50 ml, gevuld met 49 ml steriele isotone natriumchlorideoplossing, om de suspensie uit de flacon op te trekken waarbij deze suspensie zich mengt met de reeds aanwezige oplossing in de spuit. Nadat de spuit goed is afgesloten wordt deze een aantal keren voorzichtig omgekeerd of voorzichtig rondgedraaid om de inhoud verder te mengen. Na reconstitutie is een homogene, egale suspensie zonder zichtbare vaste deeltjes (klontjes) verkregen.
5. Sluit de spuit, nu gevuld met 50 ml, aan op de intravesicale katheter en injecteer de BCG Synthaverse langzaam.

Het is mogelijk om een naaldvrij gesloten systeem te gebruiken voor reconstitutie en toediening.

Na toediening moeten alle materialen die in contact zijn geweest met BCG (inclusief ongebruikte suspensie, spuiten, katheters en ander afval) worden afgevoerd als infectieus medisch afval dat levende mycobacteriën bevat, in overeenstemming met de lokale regelgeving.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Synthaverse S.A.
Uniwersytecka Street No. 10
20-029 Lublin
Polen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 137125

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 augustus 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST