

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BCG vaccin AJV, 0,75 mg per ml, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) is een levend verzwakte stam van de bovine tuberkelbacterie *Mycobacterium bovis*, Danish strain 1331.

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,1 ml) voor volwassenen en kinderen van 12 maanden en ouder: *Mycobacterium bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin), Danish strain 1331, levend verzwakt, $2-8 \times 10^5$ kve.

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,05 ml) voor zuigelingen tot 12 maanden: *Mycobacterium bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin), Danish strain 1331, levend verzwakt, $1-4 \times 10^5$ kve.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Wit kristallijn poeder (mogelijk moeilijk te zien vanwege de kleine hoeveelheid poeder in de flacon). Het oplosmiddel is een kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie tegen tuberculose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is 0,1 ml voor volwassenen en kinderen van 12 maanden en ouder, en komt overeen met 0,075 mg *Mycobacterium bovis* Danish 1331. Dit komt overeen met $2-8 \times 10^5$ levende bacteriën per vaccindosis.

Wijze van toediening

Eén dosis (0,1 ml) dient langzaam in de bovenlaag van de huid (intradermaal) toegediend te worden.

Kinderen tot 1 jaar wordt slechts 0,05 ml op deze wijze toegediend.

De aanbevolen plaats voor vaccinatie is ter hoogte van de distale aanhechting van de M. deltoïdeus, ongeveer halverwege de bovenarm.

Vaccinatie moet worden uitgevoerd door personeel getraind in de intradermale injectie techniek.

Voor instructies over reconstitutie van het vaccin vóór toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

De vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute, ernstige ziekte met koorts of personen met gegeneraliseerde geïnfecteerde huidaandoeningen. Eczeem is geen contra-indicatie, maar de vaccinatieplaats moet laesievrij zijn.

BCG vaccin AJV is een levend vaccin en mag niet worden toegediend aan personen die worden behandeld met systemische corticosteroiden of die een andere immunosuppressieve behandeling ondergaan, waaronder radiotherapie. Dit geldt ook voor kinderen die worden blootgesteld aan een immunosuppressieve behandeling in de baarmoeder of via borstvoeding (bijv. maternale behandeling met TNF- α -antagonist), zolang een postnatale invloed op de immunusstatus van het kind mogelijk blijft en ten minste 6 maanden na de geboorte.

Bovendien mag BCG vaccin AJV niet worden gegeven aan personen met acute virale of bacteriële infecties, personen met primaire of secundaire immunodeficiënties, waaronder HIV-infectie. Bij baby's van hiv-positieve moeders, waar de hiv-status van het kind is nog niet bekend is, wordt vaccinatie alleen geadviseerd als de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's op basis van de geëvalueerde immunusstatus.

Verder mag BCG vaccin AJV niet worden gegeven aan personen die lijden aan kwaadaardige aandoeningen (bijv. lymfoom, leukemie, ziekte van Hodgkin of andere tumoren van het reticulo-endotheliale systeem). Het effect van BCG-vaccinatie kan buitenproportioneel zijn bij deze patiënten en een gegeneraliseerde BCG-infectie is mogelijk.

BCG-vaccin mag niet worden toegepast bij personen met een positieve reactie van Mantoux.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoewel anafylaxie zeldzaam is, moeten altijd voorzieningen voor de behandeling ervan beschikbaar zijn tijdens de vaccinatie. Syncope kan optreden in verband met vaccinatie als een psychogene reactie op de injectie-naald. Ook convulsies zijn gemeld.

Het is belangrijk dat er procedures worden ingesteld om letsel door vallen te voorkomen.

Bij patiënten met een onzekere immunusstatus, moet de BCG-vaccinatie worden uitgesteld totdat het immuunsysteem is geëvalueerd. Vaccinatie wordt alleen aangeraden als de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

BCG vaccin AJV mag niet worden gegeven aan patiënten die anti-tuberculose geneesmiddelen krijgen.

BCG vaccin AJV mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

BCG vaccin AJV bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) in de vorm van dikaliumfosfaat en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) in de vorm van natriumglutamaat per dosis, d.w.z. dat het in wezen kalium- en natriumvrij is.

Het potentiële risico op apnoe en de behoefte om de respiratoire functies gedurende 48-72 uur te monitoren dient in beschouwing te worden genomen in het geval van primaire immunisatie bij zeer premature kinderen (geboren \leq 28 weken zwangerschap), in het bijzonder voor kinderen met een nog niet volledig ontwikkeld ademhalingsstelsel in de anamnese. Aangezien het profijt van vaccineren in deze groep kinderen groot is, dient de vaccinatie niet onthouden of uitgesteld te worden.

Er zijn gevallen van immuunreconstitutie-inflammatoir-syndroom (IRIS) gemeld na aanvang van antiretrovirale therapie bij met hiv geïnfecteerde kinderen of na aanvang van een behandeling voor

andere ernstige immunodeficiënties bij kinderen die eerder de BCG-vaccinatie hadden ontvangen. Adenitis, suppuratieve adenitis, etterige afscheiding, ulceratie van de huid, abscessen van de huid en koorts werden gemeld in verband met IRIS. Deze symptomen traden op binnen weken tot maanden na aanvang van immunotherapie. Artsen dienen zich bewust te zijn van dit syndroom bij de behandeling van patiënten met primaire of secundaire immunodeficiëntie die eerder de BCGvaccinatie ontvingen.

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere vaccins die gelijktijdig met BCG vaccin AJV worden toegediend, mogen niet in dezelfde arm worden geïnjecteerd.

Intradermale BCG-vaccinatie mag gelijktijdig worden gegeven met geïnactiveerde of levende vaccins, waaronder gecombineerde mazelen-, bof- en rubellavaccins.

Indien ze niet gelijktijdig worden toegediend, moet een interval van minimaal vier weken worden aangehouden tussen de toediening van twee levende vaccins.

In de arm die wordt gebruikt voor BCG-vaccinatie mogen gedurende 3 maanden geen verdere vaccinaties worden gegeven vanwege het risico op regionale lymfadenitis.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van BCG-vaccinaties tijdens de zwangerschap. Er zijn geen dierexperimentele gegevens met betrekking tot reproductietoxiciteit. Aangezien BCG vaccin AJV levend verzwakte bacteriën bevat dient dit product niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Een verhoging van de kans op ongewenste bijwerkingen wordt niet verwacht bij vaccinatie van vrouwen die borstvoeding geven. Er worden ook geen nadelige effecten op het zogende kind verwacht. Daarom kan BCG vaccin AJV gegeven worden tijdens lactatie.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische of niet-klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van BCG vaccin AJV op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van het farmacodynamische profiel en bijwerkingenprofiel is het niet waarschijnlijk dat het BCG vaccin een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Op basis van postmarketinggegevens (via spontane meldingen na gebruik van BCG vaccin AJV) kunnen de volgende bijwerkingen worden gemeld. De kans bestaat dat met name minder ernstige bijwerkingen vaker voorkomen dan hier gemeld staat in verband met onderrapportage van spontane meldingen.

Bijwerkingen worden hieronder per orgaansysteemklasse en frequentie gegeven. Frequenties worden gedefinieerd als:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Onbekend	Kan niet worden vastgesteld met de beschikbare gegevens

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden Gedissemineerde BCG-lupus, BCG-botinfectie of gegeneraliseerde BCG-infectie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms Suppuratieve lymfadenitis. Dit is een goedaardige aandoening die uit zichzelf geneest, echter vaak zeer langzaam. Suppuratieve lymfadenitis komt voornamelijk voor bij overdosering in jonge kinderen.

Zeer zelden Vergroting van de cervicale of axillaire lymfeklieren

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden Allergische reacties, inclusief anafylactische reacties

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden Syncope, insult (convulsie)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms Koorts, hoofdpijn

Zelden Abces

Zeer zelden Erythema, pijn op de plaats van toediening

Enige dagen na succesvolle BCG-vaccinatie, zal op de plaats van injectie een verharding optreden. Deze zal geleidelijk verminderen en vervolgens overgaan in een lokale laesie die enige weken later kan ulcereren. De lokale laesie die uit zichzelf geneest en een oppervlakkig litteken achterlaat, heeft noch behandeling, noch bandage nodig. Het gebruik van pleisters dient vermeden te worden.

De *Mycobacterium bovis* stam (Danish strain 1331) waarvan het BCG vaccin gemaakt is, is gevoelig voor de meeste vaak-gebruikte tuberculostatika. Deze stam is echter mogelijk minder gevoelig voor het antibioticum isoniazide. Hiermee dient bij behandeling van bepaalde complicaties rekening gehouden te worden.

Pediatrische patiënten

Apnoe in zeer premature kinderen (geboren ≤ 28 weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4)

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

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij overdosering of een te diepe injectie is er een vergrote kans op abcesvorming. Ook het voorkomen van suppuratieve lymfadenitis is verhoogd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bacteriële vaccins, ATC-code: J 07 AN 01

BCG-vaccinatie geeft een immuniteit tegen tuberculose. BCG-vaccinatie voorkomt de infectie met tuberkelbacteriën niet.

Men neemt aan dat de immuniteit gewoonlijk niet eerder dan 4 – 6 weken na vaccinatie wordt opgebouwd. De immuniteit die na vaccinatie wordt verkregen varieert. Als mogelijke verklaring voor deze uiteenlopende resultaten kunnen tal van factoren worden genoemd zoals de leeftijd van de gevaccineerde personen, prevalentie van atypische mycobacteriën in het milieu en de virulentie van de endemische tuberkelbacterie waaraan gevaccineerden blootgesteld zijn.

In gecontroleerde studies met goed getraind personeel werd er 8 weken na vaccinatie bijna 100% positief respons gevonden op de tuberculine-huidtest, die aanhield voor 5 jaar.

Er bestaat geen eenvoudige testmethode om na vaccinatie de bescherming tegen tuberculose te meten. Een positieve respons op de tuberculine-huidtest betekent niet altijd dat er een goede immuniteit is bereikt tegen tuberculose. Ook indien er een langere tijd na vaccinatie een negatieve respons tijdens de tuberculine-huidtest gevonden wordt, betekent dit niet, dat er geen bescherming meer is tegen tuberculose. Hervaccinatie is in dit geval niet noodzakelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing voor vaccins.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen toepasselijke gegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

per ml na resuspensie

natriumglutamaat	3,75 mg
magnesiumsulfaat	125 µg
dikaliumfosfaat	125 µg
citroenzuur 1H ₂ O	0,5 mg
l-asparagine 1H ₂ O	1 mg
ferri-ammoniumcitraat	12,5 µg
glycerol 85%	18,4 mg
water voor injecties tot	1 ml

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

BCG vaccin AJV mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid varieert – afhankelijk van het aantal kweekbare deeltjes (CFU) bij de vrijgifte van het eindproduct – van 12 tot 24 maanden na inzet kweekbare deeltjes.

Bij $\geq 2,6 * 10^6$ cfu, maar $< 3,0 * 10^6$ cfu: 12 maanden houdbaar

Bij $\geq 3,0 * 10^6$ cfu, maar $< 3,8 * 10^6$ cfu: 18 maanden houdbaar

Bij $\geq 3,8 * 10^6$ cfu, maar $\leq 8,0 * 10^6$ cfu: 24 maanden houdbaar

(cfu betekent 'colony forming unit' = kolonie vormende eenheid)

Het vaccin wordt bij voorkeur direct na resuspensie ingespoten. Gereconstitueerd vaccin dient tussen 15°C – 25°C en buiten invloed van licht bewaard te worden, doch niet langer dan 4 uur.

De achter EXP. aangegeven datum is de uiterste gebruiksdatum; het produkt mag na deze datum niet meer worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De opslag en handelwijze zijn van groot belang voor de kwaliteit van BCG vaccin. Met name de blootstelling aan direct zonlicht, ook voor slechts enkele minuten, zal de werkzaamheid van het vaccin negatief beïnvloeden.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

BCG vaccin AJV is afgevuld in flacons type I glas, afgesloten met een rubberstopje, gefixeerd door een felskapje.

Eén verpakking voor meerdere doses:

1 flesje BCG vaccin

1 flesje reconstitutievloeistof (verdunde Sauton 1 + 3)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin dient in een kamer zonder daglicht en kort voor toediening klaargemaakt te worden.

Er dient standaard 1,0 ml reconstitutievloeistof aan het gevriesdroogde BCG vaccin toegevoegd te worden.

Reconstitutie:

Breng met een steriele spuit met een lange naald de reconstitutievloeistof (verdunde Sauton 1 + 3) over in een flacon met het vaccin. Na goed mengen is het vaccin een homogene, enigszins doorschijnende kleurloze suspensie.

Vernietiging van resterend vaccin kan geschieden door koken in water gedurende 10 minuten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenkomstig met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

AJ Vaccines A/S

5, Artillerivej

DK-2300 Kopenhagen S

Denemarken

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

Dit produkt is in het register ingeschreven onder RVG 17661.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 maart 1997

Datum van laatste verlenging: 3 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 9: 21 juni 2021