

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BCG-medac, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor intravesicaal gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat één injectieflacon:

$2 \times 10^8$  tot  $3 \times 10^9$  levende eenheden BCG (Bacillus Calmette-Guérin) - bacterie afgeleid van *Mycobacterium bovis*, een RIVM-stam afgeleid van stam 1173-P2.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor intravesicaal gebruik

Wit poeder en kleurloze, heldere oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van niet-invasieve urotheliale blaaskanker:

- Curatieve behandeling van carcinoma in situ
- Profylactische behandeling van recidief van:
  - Urotheliaal carcinoom beperkt tot de mucosa:
    - Ta G1-G2 in geval van multifocale en/of recidiverende tumor
    - Ta G3
  - Urotheliaal carcinoma in lamina propria maar niet de muscularis van de blaas (T1)
  - Carcinoma in situ

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

BCG-medac moet worden toegediend door artsen met ervaring in deze therapie.

BCG-medac is bestemd voor intravesicaal gebruik na reconstitutie.

Voor instructies over reconstitutie van de BCG-medac suspensie voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

#### Dosering

##### *Volwassenen en ouderen*

De inhoud van één injectieflacon, gereconstitueerd en verdund zoals aangegeven, is vereist voor één instillatie in de urineblaas.

##### *Inductietherapie*

De BCG-therapie moet beginnen ongeveer 2 – 3 weken na transurethrale resectie (TUR) of blaasbiopsie, en zonder traumatische katheterisatie, en moet wekelijks herhaald worden gedurende 6 weken. Bij matig- en hoog-risico tumoren zou dit gevolgd moeten worden door een onderhoudsbehandeling. Onderhoudsbehandelingsschema's worden hieronder weergegeven.

### *Onderhoudsbehandeling*

Op basis van klinisch onderzoek wordt onderhoudsbehandeling na inductie sterk aanbevolen. Het aanbevolen onderhoudsschema bestaat uit 3 wekelijkse instillaties, gedurende minimaal 1 jaar tot maximaal 3 jaar gegeven in de maanden 3, 6, 12, 18, 24, 30 en 36. In dit schema worden maximaal 27 instillaties toegediend gedurende een periode van 3 jaar.

Hoewel onderhoudsbehandeling recidieven vermindert en progressie kan verminderen, kunnen de bijwerkingen en het ongemak van de behandeling voor sommige patiënten zwaarder wegen dan de voordelen. Daarom zijn een baten/risicobeoordeling en overweging van de voorkeuren van de patiënt belangrijk voordat een onderhoudsbehandeling wordt gestart of voortgezet. De noodzaak van onderhoudsbehandeling om de 6 maanden na het eerste behandelingsjaar moet verder worden beoordeeld op basis van de tumorclassificatie en de klinische respons.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van BCG-medac bij kinderen zijn niet vastgesteld.

### Wijze van toediening

De patiënt mag niet drinken gedurende 4 uur voor de instillatie tot 2 uur na de instillatie.

Onder aseptische omstandigheden wordt een urethrale katheter in de blaas gebracht. Er moet voldoende glijmiddel worden gebruikt om de kans op beschadiging van de urinaire slijmvliezen en bijgevolg het risico van ernstige complicaties te verminderen, en ook om het ongemak dat gepaard gaat met de ingreep voor de patiënt te verminderen. De blaas moet vóór instillatie geledigd zijn. Volledige drainage van de blaas na katheterisatie vermindert de hoeveelheid achtergebleven glijmiddel dat mogelijk de blaas heeft bereikt voordat BCG-medac wordt geïnstilleerd.

BCG-medac wordt in de blaas gebracht via een katheter en onder lage druk. De geïnstilleerde BCG-medac suspensie moet indien mogelijk gedurende een periode van 2 uur in de blaas blijven. Tijdens deze periode, moet de suspensie voldoende contact hebben met de volledige oppervlakte van de blaasmucosa. Daarom moet de patiënt zoveel mogelijk gemobiliseerd worden of, wanneer de patiënt bedlegerig is, om de 15 minuten van rug- naar buikligging en vice versa worden gedraaid. Na 2 uur mag de patiënt de geïnstilleerde suspensie lozen in een zittende houding.

Indien er geen specifieke medische contra-indicatie bestaat, wordt hyperhydratie van de patiënt aanbevolen gedurende 48 uur na elke instillatie.

Patiënten die met BCG-medac behandeld worden, moeten de bijsluiter en de patiëntenwaarschuwingskaart krijgen.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

BCG-medac mag niet worden gebruikt bij immunosuppressieve patiënten of bij personen met een congenitale of verworven immuundeficiëntie, ongeacht of deze te wijten is aan een verworven ziekte (bijv. positieve HIV-serologie, leukemie, lymfoom), kankertherapie (bijv. cytostatica, radiotherapie) of een immunosuppressieve behandeling (bijv. corticosteroiden).

BCG-medac mag niet toegediend worden aan personen met actieve tuberculose. Het risico van actieve tuberculose moet uitgesloten worden door middel van passende anamnese en, indien geïndiceerd, door middel van diagnostische tests conform lokale richtlijnen.

Voorgeschiedenis van radiotherapie van de blaas.

De behandeling met BCG-medac is gecontra-indiceerd bij vrouwen tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.6).

BCG-medac mag pas 2 tot 3 weken na een TUR, een blaasbiopsie of een traumatische katheterisatie worden geïnstilleerd.

Perforatie van de blaas waardoor het risico op ernstige systemische infecties kan stijgen (zie rubriek 4.4).

Acute urineweginfectie (zie rubriek 4.4). Asymptomatische, geïsoleerde leukocyturie en asymptomatische bacteriurie zijn geen contra-indicaties voor intravesicale behandeling met BCG-medac en antibioticaprofylaxe is niet nodig.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

**BCG-medac mag niet gebruikt worden voor subcutane, intradermale, intramusculaire of intraveneuze toediening of vaccinatie.**

##### Behandeling van symptomen of syndroom

Zie rubriek 4.8.

##### Voorzorgen in verband met de verwerking

BCG-medac mag niet in dezelfde kamer, noch door hetzelfde personeel bereid worden als de cytotoxische geneesmiddelen voor intraveneuze toediening. BCG-medac mag niet verwerkt worden door een persoon die een bekende immuundeficiëntie vertoont. Contact van BCG-medac met huid en slijmvliezen dient te worden vermeden. Verontreiniging kan leiden tot overgevoelighedsreactie of infectie van het betreffende gebied.

##### *Morsen van BCG-medac*

Als men de BCG-medac suspensie morst, moet men een desinfectans met bewezen werkzaamheid tegen mycobacteriën gebruiken. Morsen op de huid moet behandeld worden met een geschikt desinfectans.

##### Algemene hygiëne voor de patiënt

Het is raadzaam de handen en genitaliën na urinelozing te wassen. Dit heeft met name betrekking op de eerste urinelozingen na BCG-instillatie. Wanneer huidlaesies zijn verontreinigd, wordt het gebruik van een geschikt desinfectans aanbevolen.

##### Tuberculinetesten

###### *Huidtesten*

De intravesicale behandeling met BCG-medac kunnen gevoeligheid voor tuberculine induceren en de interpretatie van daaropvolgende tuberculine huidtesten voor de diagnose van mycobacteriële infectie kunnen compliceren. Daarom moet de tuberculinereactiviteit gemeten worden vóór de toediening van BCG-medac.

###### *Detectie van Bacillus Calmette-Guérin*

Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat negatieve resultaten van een kweek afkomstig van een biopt en negatieve testresultaten een systemische BCG-infectie niet uitsluiten. De detectie van bacteriën is in meerdere gevallen mislukt, ook wanneer de patiënt een systemische BCG-infectie had. De beschikbare methoden (microscopie, PCR en/of kweken en/of detectie van een met tuberculose verenigbare histologie) zijn niet betrouwbaar.

##### Ernstige systemische BCG-infecties/reacties

Een traumatische instillatie kan een septikemie met BCG bevorderen, met mogelijke septische shock en een levensbedreigende situatie. Zie rubriek 4.8 voor behandelingsmogelijkheden.

Een urineweginfectie moet uitgesloten worden vóór elke blaasinstillatie van BCG (een ontsteking van de blaasmucosamembraan kan het risico op een hematologische disseminatie van BCG verhogen). Als er een urineweginfectie gediagnosticeerd wordt tijdens de behandeling met BCG, moet de behandeling

stopgezet worden tot het urineonderzoek genormaliseerd is en de behandeling met antibiotica beëindigd is.

De mogelijkheid van ernstige systemische BCG-infecties met noodzaak van een antituberculotherapie moet overwogen worden voordat men de BCG-behandeling start, vooral bij oudere patiënten (zie “Ouderen”) en patiënten met een leverinsufficiëntie.

Bij minder dan 5% van de onderzoekspopulatie zijn ernstige systemische BCG-infecties/reacties gemeld. Voor tekenen en symptomen: zie ook rubriek 4.8.

Bij een vermoeden van een systemische infectie moet een arts gespecialiseerd in infectieziekten worden geraadpleegd. Een BCG-infectie kan mogelijk een fatale afloop hebben. Voor aanvullende informatie: zie ook rubriek 4.8.

In tegenstelling tot systemische infecties manifesteert het syndroom van Reiter zich als een voornamelijk immuungemedieerde reactie die niet noodzakelijk veroorzaakt wordt door disseminatie van BCG, maar die ook uitgelokt kan worden wanneer BCG zich alleen in het urinewegstelsel bevindt.

#### Koorts of massale hematurie

De behandeling moet uitgesteld worden tot de bijkomende koorts of massale hematurie verdwenen is.

#### Lage blaascapaciteit

Het risico op blaascontractuur kan toenemen bij patiënten met een lage blaascapaciteit.

#### HLA-B27

Patiënten met positieve HLA-B27 kunnen een hogere incidentie van reactieve artritis of syndroom van Reiter vertonen.

#### Opflakking van een latente BCG-infectie (waaronder late diagnose)

Er zijn enkele casusrapporten geweest waarin BCG-bacteriën gedurende meerdere jaren in het lichaam aanwezig waren. Deze latente BCG-infecties kunnen jaren na de initiële infectie opflakken en zich met name manifesteren als granulomateuze pneumonitis, abscessen, geïnfecteerd aneurysma, infectie van een implantaat, transplantaat of omringend weefsel.

**De patiënt moet gewezen worden op de mogelijkheid van een late opflakking van latente BCG-infecties en moet geïnstrueerd worden over de te ondernemen acties bij symptomen als koorts en gewichtsverlies met onbekende oorzaak.**

Wanneer een opflakking van een latente BCG-infectie wordt vermoed, moet een arts gespecialiseerd in infectieziekten worden geraadpleegd.

#### Ouderen

Toediening van BCG bij oudere patiënten vormt geen contra-indicatie. Het risico van een systemische BCG-infectie/reactie moet echter overwogen worden voordat de eerste toediening wordt uitgevoerd. Oudere patiënten kunnen aan nier- of leverinsufficiëntie lijden, die een invloed kan hebben op de behandeling met antituberculosegeneesmiddelen in geval van ernstige systemische BCG-infectie/reactie. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten die een slechtere algemene toestand verkeren.

#### Zwangerschap

BCG-medac wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

#### Patiënten die in contact komen met immunosuppressieve personen

Patiënten die behandeld worden met BCG-medac moeten afdoende hygiënische maatregelen nemen wanneer zij in contact komen met immunosuppressieve patiënten. *M. bovis* is minder pathogeen dan *M. tuberculosis* en er zijn nog geen meldingen geweest van overdracht van mens op mens, maar dit kan niet worden uitgesloten, vooral bij immunosuppressieve patiënten.

### Seksuele overdraagbaarheid

De seksuele overdraagbaarheid van BCG is tot op heden nog niet gerapporteerd, maar het wordt aanbevolen een condoom te gebruiken bij de coïtus gedurende één week na BCGtherapie.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

BCG-bacteriën zijn gevoelig voor antituberculose geneesmiddelen (bijv. ethambutol, streptomycine, p-aminosalicylzuur (PSZ), isoniazide (INH) en rifampicine), antibiotica en antiseptica. Resistentie voor pyrazinamide en cycloserine is beschreven.

Tijdens de intravesicale instillatie van BCG, moet de gelijktijdige toediening van tuberculostatika en antibiotica zoals fluorochinolones, doxycycline of gentamicine vermeden worden omwille van de gevoeligheid van BCG voor deze geneesmiddelen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van BCG bij zwangere vrouwen. Reproductiestudies bij dieren zijn niet uitgevoerd. BCG-medac wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van BCG/metabolieten in de moedermelk. BCG-medac is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

### Vruchtbaarheid

Het is aangetoond dat intravesicale behandeling met BCG de spermatogenese negatief beïnvloedt en oligospermie of azoöspermie kan veroorzaken. Dieronderzoek wijst erop dat deze effecten mogelijk tijdelijk en reversibel zijn. Mannen dienen echter voordat zij met de behandeling starten advies in te winnen over de mogelijkheid om sperma te bewaren.

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

Lokale of systemische symptomen tijdens de behandeling met BCG-medac kunnen een invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn hieronder volgens systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven. De frequenties hieronder zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie en bijwerkingen</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	<p><u>Ze</u>er vaak Cystitis en ontstekingsreacties (granuloom) van de blaas, asymptomatische granulomateuze prostatitis</p> <p><u>Soms</u> Urineweginfectie, orchitis, epididymitis, symptomatische granulomateuze prostatitis, ernstige systemische BCG-reactie/infectie, BCG-sepsis, miliaire pneumonitis, huidabces, syndroom van Reiter (conjunctivitis, asymmetrische oligoarthritis en cystitis)</p> <p><u>Zelden</u> Vasculaire infectie (bijv. geïnfecteerd aneurysma), nierabces</p> <p><u>Ze</u>er zelden BCG-infectie van implantaten en omringend weefsel (bijv. aortagraftinfectie, hartdefibrillator, heup- of knie-artroplastiek), regionale lymfklierinfectie, osteomyelitis, beenmerginfectie, peritonitis, psoasabces, infectie van de glans penis, orchitis of epididymitis resistent tegen antituberculotherapie</p>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<p><u>Soms</u> Cytopenie, anemie</p> <p><u>Ze</u>er zelden Cervicale lymfadenitis</p> <p><u>Niet bekend</u> Hemofagocytair syndroom</p>
Immuunsysteemaandoeningen	<p><u>Ze</u>er vaak Systemische BCG-reactie van voorbijgaande aard (koorts &lt; 38,5 °C, griepachtige symptomen inclusief malaise, koorts, koude rillingen, algemeen ongemak, myalgie).</p> <p><u>Ze</u>er zelden Overgevoelighedsreactie (bijv. oedeem van oogleden, hoesten)</p>
Oogaandoeningen	<p><u>Ze</u>er zelden Chorioretinitis, conjunctivitis, uveitis</p>
Bloedvataandoeningen	<p><u>Ze</u>er zelden Vasculaire fistels</p>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<p><u>Soms</u> Pulmonaal granuloom</p>
Maagdarmsstelselaandoeningen	<p><u>Ze</u>er vaak Misselijkheid</p> <p><u>Va</u>ak Diarree</p> <p><u>Ze</u>er zelden Braken, darmfistels</p>
Lever- en galaandoeningen	<p><u>Soms</u> Hepatitis</p>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<p><u>Soms</u> Huiduitslag</p>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<p><u>Va</u>ak Myalgie</p> <p><u>Soms</u> Artritis, artralgie</p>
Nier- en urinewegaandoeningen	<p><u>Ze</u>er vaak Frequent urineren met ongemak en pijn</p>

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie en bijwerkingen</b>
	<u>Soms</u> Macroscopische hematurie, blaasretentie, urinewegobstructie, gecontraheerde blaas <u>Niet bekend</u> Nierfalen, pyelonefritis, nefritis (waaronder tubulo-interstitiële nefritis, interstitiële nefritis en glomerulonefritis)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<u>Niet bekend</u> Genitale aandoeningen (bijv. vaginale pijn, dyspareunie), oligospermie, azoöspermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Vaak</u> Koorts > 38,5 °C <u>Soms</u> Hypotensie

De bijwerkingen van een BCG-behandeling komen vaak voor, maar deze zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. De bijwerkingen nemen gewoonlijk toe met het aantal BCG-blaasspoelingen.

Vaak kan myalgie en soms kunnen artritis/artralgie en huiduitslag optreden. In de meeste gevallen van artritis, artralgieën en huiduitslag, kunnen deze toegeschreven worden aan overgevoeligheidsreacties van de patiënt voor BCG. Het kan in sommige gevallen nodig zijn om de toediening van BCG-medac stop te zetten.

#### Lokale bijwerkingen

Ongemak en pijn bij het urineren en frequent urineren doen zich voor bij tot 90% van de patiënten. De cystitis en ontstekingsreactie (granulomata) kunnen een essentieel deel vormen van de antitumoractiviteit. Verdere soms opgemerkte lokale bijwerkingen: macroscopische hematurie, urineweginfectie, blaasretractie, urinewegobstructie, blaascontractie, symptomatische granulomateuze prostatitis, orchitis en epididymitis. Nierabces wordt zelden opgemerkt. Bovendien kunnen zich genitale aandoeningen (bijv. vaginale pijn, dyspareunie) met een onbekende frequentie voordoen.

#### Systemische BCG-reactie van voorbijgaande aard

Lichte koorts, griepachtige symptomen en algemeen ongemak kunnen zich voordoen. Deze symptomen nemen gewoonlijk binnen 24 - 48 uur af en dienen te worden aangepakt met standaard symptomatische behandeling. Deze reacties zijn tekenen van een beginnende immuunreactie. Alle patiënten die het geneesmiddel ontvangen dienen zorgvuldig gemonitord en geadviseerd te worden alle incidenties van koorts en andere voorvallen buiten de urineweg te rapporteren.

#### Ernstige systemische bijwerkingen/infecties

Een BCG-infectie is niet eenvoudig te onderscheiden van een BCG-immunreactie, aangezien de symptomen aanvankelijk zeer gelijkend zijn. Een systemische BCG-reactie van voorbijgaande aard is echter een zeer vaak voorkomende bijwerking die hiervan moet worden onderscheiden.

De klinische tekenen en symptomen van een BCG-infectie/reactie zijn aanvankelijk koorts > 39,5 °C gedurende ten minste 12 uur, koorts > 38,5 °C gedurende ten minste 48 uur en een verergering van de algemene toestand.

Kenmerkende tekenen van een infectie zijn het ontstaan van miliaire pneumonie, granulomateuze hepatitis, afwijkende resultaten van leverfunctietesten (met name een verhoging van alkalische fosfatase), orgaandisfunctie (andere dan ter hoogte van de tractus urogenitalis) met granulomateuze inflammatie bij biopsie na verloop van tijd.

Bij een vermoeden van een systemische infectie moet een arts gespecialiseerd in infectieziekten worden geraadpleegd. Een BCG-infectie kan mogelijk een fatale afloop hebben.

Hoewel de symptomen van een BCG-infectie niet verschillen van die van tuberculose, hoeft de patiënt niet in isolatie te worden geplaatst, aangezien *M. bovis* minder pathogeen is voor de mens dan *M. tuberculosis*.

**In geval van een opflakking van een latente infectie** vertonen de patiënten doorgaans symptomen van koorts en gewichtsverlies van onbekende oorsprong. Uit verschillende casusrapporten blijkt dat de diagnose moeilijk is, aangezien de symptomen variëren en artsen geen causaal verband met een BCG-infectie vermoeden.

Een correcte en vroege diagnose, en bijgevolg een doeltreffende behandeling, is belangrijk voor de uitkomst, vooral bij oudere of verzwakte patiënten, om fatale gevolgen te vermijden. **NB: er is een relevante patiëntenwaarschuwingskaart beschikbaar, die moet worden verstrekt aan de patiënt (zie ook rubriek 4.4).**

Bij vermoeden van een opflakking van een latente BCG-infectie moet een arts gespecialiseerd in infectieziekten geraadpleegd worden.

Aanvullend gebruik van corticosteroïden zou aanbevolen kunnen worden in geval van sepsis, granulomateuze reacties (longen of lever) en andere immuungemedieerde reacties zoals conjunctivitis, artritis of syndroom van Reiter.

Zie de onderstaande tabel voor aanbevelingen voor behandeling.

<b>Behandeling van symptomen of syndroom</b>	
<b>Symptomen of syndroom</b>	<b>Behandeling van de symptomen</b>
1) Symptomen van blaasirritatie die minder dan 48 uur duren	<i>Symptomatische behandeling</i>
2) Symptomen van blaasirritatie die $\geq 48$ uur duren	De therapie met BCG-medac stoppen en een behandeling met chinolonen beginnen. Indien er na 10 dagen geen volledig herstel wordt waargenomen, isoniazide (INH)* toedienen gedurende 3 maanden. In geval van een antituberculose behandeling moet de therapie met BCG-medac definitief stopgezet worden.
3) Gelijktijdige bacteriële urineweginfectie	Stel de therapie met BCG-medac uit totdat het urine-onderzoek genormaliseerd is en de behandeling met antibiotica beëindigd is.
4) Andere bijwerkingen van de tractus urogenitalis; symptomatische granulomateuze prostatitis; epididymitis en orchitis; urinewegobstructie en nierabces	De therapie met BCG-medac stopzetten. Isoniazide (INH)* en rifampicine* toedienen, gedurende 3 tot 6 maanden afhankelijk van de ernst.  In geval van een antituberculose behandeling, moet de therapie met BCG-medac definitief stopgezet worden.
5) Koorts minder dan 38,5 °C die minder dan 48 uur duurt	Symptomatische behandeling met paracetamol.
6) Huiduitslag, artralgie of artritis of syndroom van Reiter	De therapie met BCG-medac stopzetten. Overweeg een consult met een specialist voor infectieziekten. Antihistaminica of non-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen toedienen. Cortisonetherapie moet worden overwogen in geval van een immuungemedieerde reactie. Indien geen respons, isoniazide* toedienen gedurende 3 maanden.  In geval van een antituberculose behandeling, moet de therapie met BCG-medac definitief stopgezet worden.
7) Systemische BCG reactie/infectie** zonder verschijnselen van septische	Therapie met BCG-medac definitief stopzetten. Overweeg een consult met een specialist voor



<b>Behandeling van symptomen of syndroom</b>	
<b>Symptomen of syndroom</b>	<b>Behandeling van de symptomen</b>
shock	infectieziekten.
** zie definitie systemische BCG reactie/infectie	Een triple therapie met antituberculose geneesmiddelen* toedienen gedurende 6 maanden en laaggedoseerde corticosteroidtherapie toedienen.
8) Systemische BCG reactie/infectie met verschijnselen van septische shock	De behandeling met BCG-medac definitief stopzetten. Onmiddellijk een triple therapie met antituberculose geneesmiddelen toedienen* in combinatie met hooggedoseerde, snelwerkende corticosteroiden.  Vraag de opinie van een specialist voor infectieziekten.

\* Waarschuwing: BCG-bacteriën zijn gevoelig voor alle anti-tuberculose geneesmiddelen die gewoonlijk gebruikt worden, behalve voor pyrazinamide. Als een triple therapie met anti-tuberculose geneesmiddelen nodig is, wordt gewoonlijk de combinatie isoniazide (INH), rifampicine en ethambutol aanbevolen.

#### 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](http://www.lareb.nl)).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering zal waarschijnlijk niet optreden omdat één injectieflacon BCG-medac overeenstemt met één dosis.

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat een overdosering kan leiden tot andere symptomen dan de beschreven bijwerkingen.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: immunomodulantia, ATC-code: L03AX03

BCG-medac is een gelyofiliseerde suspensie van levende *Bacillus Calmette-Guérin* bacteriën met laag infectieus potentieel, afgeleid van *Mycobacterium bovis*, RIVM stam.

#### Werkingsmechanisme

BCG-medac stimuleert het immuunsysteem en heeft een antitumor activiteit.

Studiegegevens suggereren dat BCG werkt als een niet-specifieke immuunversterker, niet door één enkel mechanisme, maar door verscheidene effecten waarbij de cellen van het immuunstelsel betrokken zijn. BCG heeft een stimulerend effect op de milt, versterkt de macrofaagfunctie in de milt en activeert de “natural killer cells”. De BCG-instillatie stimuleert de toename van granulocyten, monocyten/macrofagen, en T-lymfocyten, wat wijst op een lokale activering van het immuunsysteem. Cytokinen IL1, IL2, IL6 en TNF $\alpha$  zijn ook verhoogd.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De meeste bacillen worden uitgescheiden in de urine tijdens de eerste uren na de instillatie. Of de mycobacteriën in staat zijn om de intacte blaaswand te passeren, is nog onbekend. Er zijn enkele casusrapporten geweest waarin BCG-bacterie gedurende meer dan 16 maanden persistent was in de urinewegen (zie rubriek 4.4).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De BCG-stam RIVM werd getest op toxiciteit, immuunstimulerende eigenschappen en antitumor activiteit bij een verscheidenheid aan dieren. Hoge dosissen van BCG veroorzaken gewichtsafname bij muizen en er werden ook leverstoornissen waargenomen. De intraveneuze injectie bij konijnen bleek pyrogeen te zijn. Herhaalde instillaties bij cavia's induceerden inflammatoire reacties in de blaaswand. Als ongewenste bijwerkingen, traden er granulomateuze lesies op in de lever en de longen bij hoge dosissen. De intravesicale toepassing bij honden toonde minimale mechanische letsels aan het blaasepithel terwijl er geen verschijnselen van actieve ontsteking waargenomen werden in het suburotheliaal stroma.

Er werden geen mutageniciteits-, carcinogeniciteits- en reproductiestudies uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poeder: polygeline, watervrij glucose en polysorbaat 80.

Oplosmiddel: natriumchloride en water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

BCG-medac is onverenigbaar met hypotone en hypertone oplossingen.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar of 3 jaar wanneer het aantal levende BCG eenheden bij vrijgifte groter is dan  $5 \times 10^8$  cfu/injectieflacon, in ieder geval niet langer dan 4 jaar na de oogstdatum.

Na reconstitutie moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

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**

Poeder in een injectieflacon (type I glas) met een rubberen stop + 50 ml oplosmiddel in een (PVC) zak met een verbindingsstuk en een katheter adapter (conische of Luer-Lock adapter).

Verpakkingsgrootten (conische adapter): 1, 3, 5 of 6 met/zonder katheter.

Verpakkingsgrootten (Luer-Lock adapter): 1 of 3 met/zonder katheter.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

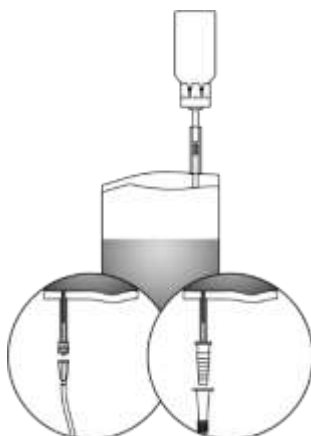
### Instructies voor gebruik en verwerking

Het plaatsen van de katheter dient voorzichtig te gebeuren om letsel van het epitheel, dat kan leiden tot het ontstaan van systemische BCG-infectie, te vermijden. Gebruik van een glijmiddel wordt aanbevolen om het risico van traumatische katheterisatie tot een minimum te beperken en om het ongemak bij de patiënt te verminderen. Voor vrouwen is mogelijk minder glijmiddel nodig dan voor mannen. Door een drainage van de blaas na katheterisatie kan de hoeveelheid achtergebleven glijmiddel worden verminderd voordat BCG wordt toegediend.

Voor gebruik, moet het product in suspensie gebracht worden onder aseptische voorwaarden met een steriele oplossing natriumchloride van 9 mg/ml (0,9 %) (zie hieronder). De suspensie opnieuw mengen voor gebruik door ze zachtjes te draaien. Vermijd huidcontact met BCG-medac. Het gebruik van handschoenen is aanbevolen.

Zichtbare macroscopische partikels hebben geen invloed op de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel.

De volgende instructies voor hantering gelden voor het systeem met conische of Luer-Lock adapter.



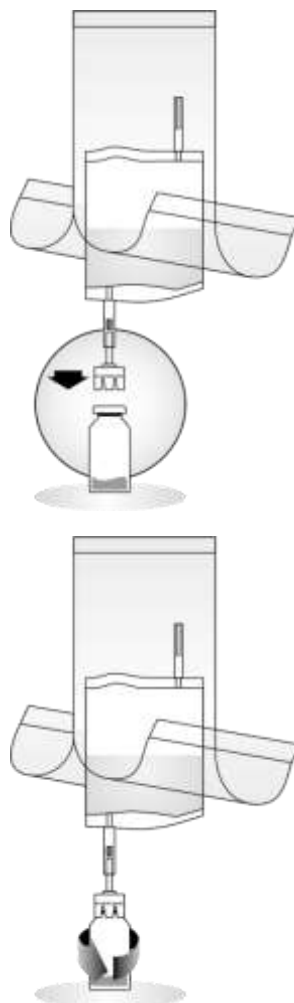
1. Scheur de beschermende zak open, maar verwijder deze niet volledig! Dit beschermt de punt van het instillatiesysteem tot het laatste moment tegen contaminatie.



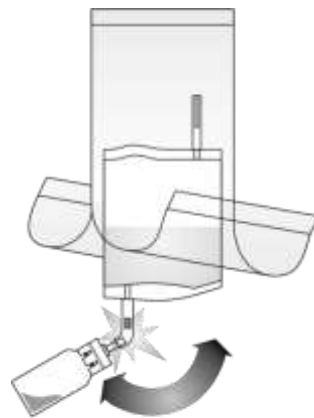
2. Verwijder de doppen van de injectieflacon en het instillatiesysteem. Leg een wegwerpzak klaar.



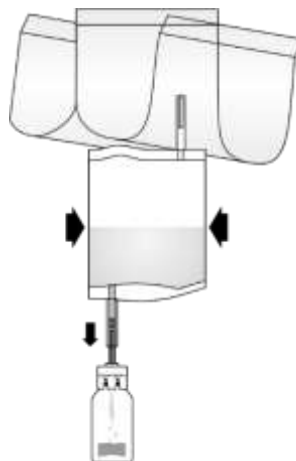
3. Plaats de injectieflacon met BCG-medac op een stevig oppervlak (bijv. tafel) en druk de adapter van het instillatiesysteem rechttop en stevig aan op de injectieflacon met BCG-medac. Draai de injectieflacon 2 keer volledig in dezelfde richting.



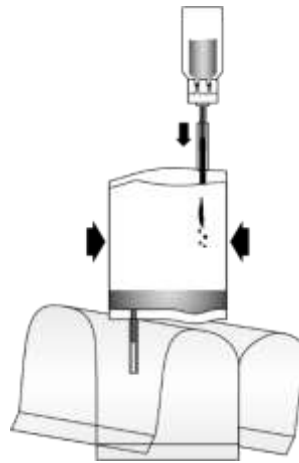
4. Breek het mechanisme open in de tube van de adapter door herhaaldelijk heen en weer te buigen. Dit brengt de verbinding tot stand. Houd de tube – en niet de injectieflacon – vast tijdens dit proces!



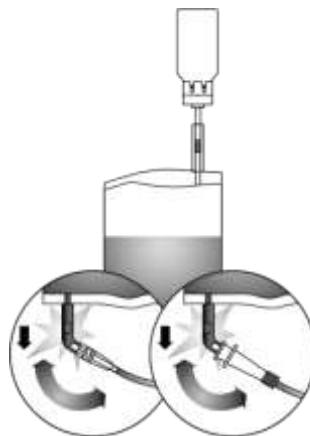
5. Pomp de vloeistof in de injectieflacon, maar vul de injectieflacon niet volledig. Als er geen doorstroming mogelijk is, draai de injectieflacon dan opnieuw 2 keer volledig in dezelfde richting om ervoor te zorgen dat het tussenschot volledig geopenetreerd is. Herhaal deze stap totdat doorstroming mogelijk is.



6. Keer het volledige systeem om. Pomp lucht vanuit het instillatiesysteem in de injectieflacon bovenaan en zuig het gereconstitueerde BCG-medac in het instillatiesysteem. Verwijder de injectieflacon niet.



7. Houd het instillatiesysteem rechtop. Verwijder nu de beschermende zak volledig. Verbind de katheter met het instillatiesysteem. Breek nu het afdichtingsmechanisme in het tube-onderdeel door dit heen en weer te buigen en instilleer de BCG-medac suspensie in de blaas van de patiënt. Maak na afloop van de instillatie de katheter leeg door er lucht door te persen. Houd het instillatiesysteem samengedrukt en plaats het samen met de katheter in de wegwerpzak.



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

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

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland

---

spc (NL) BCG-medac, powder and solvent for suspension for intravesical use  
National version: 30.11.2019

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

RVG 26876

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2002

Datum van laatste verlenging: 2 oktober 2006

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 4.2-4.4, 4.7, 4.8, en 6.6: 30 november 2019