

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OncoTICE
BCG ad immunocurationem
BCG do immunoterapii

2-8 x 10⁸ CFU żywych, atenuowanych prątków BCG (Bacillus Calmette-Guerin), podszczep TICE
Proszek do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera:
żywe atenuowane prątki BCG (Bacillus Calmette-Guerin), podszczep TICE 2-8 x 10⁸ CFU*

*jednostki tworzące kolonie (Colony Forming Units)
Po rekonstytucji w 50 ml soli fizjologicznej, zawiesina zawiera 0,4–1,6 x 10⁷ CFU/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy OncoTICE stosowany jest w leczeniu płaskonabłonkowego raka in situ pęcherza moczowego (łac. *Carcinoma in situ* CIS) oraz jako leczenie uzupełniające po przezcewkowym wycięciu (ang. Transurethral resection TUR) pierwotnego ogniska lub wznowy raka brodawkowatego nabłonka pęcherza moczowego w stadium T_A (stopień 2 lub 3) lub w stadium T₁ (stopień 1, 2 lub 3).

OncoTICE zaleca się w stadium T_A stopnia 1 raka brodawkowatego, tylko wtedy, kiedy istnieje bardzo wysokie ryzyko nawrotu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przygotowanie zawiesiny produktu leczniczego OncoTICE patrz punkt 6.6.

Dawkowanie

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu, zawartość jednej fiolki produktu OncoTICE jest podawana za pomocą cewnika do pęcherza moczowego.

Rozpoczęcie leczenia

OncoTICE podaje się zazwyczaj dopęcherzowo raz w tygodniu przez 6 tygodni.
Podczas stosowania produktu OncoTICE jako leczenia uzupełniającego po przezcewkowej resekcji (TUR) powierzchownego raka pęcherza moczowego (patrz punkt 4.1), leczenie produktem OncoTICE należy rozpocząć pomiędzy 10 a 15 dniem po wykonaniu TUR. Nie należy rozpoczynać leczenia

produktem leczniczym OncoTICE do czasu całkowitego zagojenia się uszkodzeń błon śluzowych po TUR.

Leczenie podtrzymujące

Schemat leczenia polega na cotygodniowym podawaniu produktu OncoTICE w ciągu trzech kolejnych tygodni w miesiącach 3, 6 i 12 od rozpoczęcia leczenia.

Konieczność zachowania leczenia podtrzymującego co 6 miesięcy po upływie pierwszego roku leczenia, powinna być oceniana na podstawie cech guza i odpowiedzi klinicznej.

Sposób podawania

Do pęcherza moczowego należy wprowadzić cewnik przez cewkę moczową i całkowicie opróżnić pęcherz.

Strzykawkę o pojemności 50 ml, zawierającą zawiesinę produktu OncoTICE, należy połączyć z cewnikiem i wprowadzić zawiesinę do pęcherza. Po wprowadzeniu zawiesiny OncoTICE do pęcherza należy usunąć cewnik.

Zawiesina OncoTICE musi pozostać w pęcherzu moczowym przez 2 godziny po wprowadzeniu. W tym czasie należy dołożyć wszelkich starań, aby wprowadzona zawiesina OncoTICE miała odpowiedni kontakt z całą powierzchnią błony śluzowej pęcherza. W związku z tym należy pacjenta unieruchamiać lub w przypadku pacjentów leżących, powinno się ich przekładać z pozycji na wznak na brzuch i odwrotnie, co 15 minut.

Po 2 godzinach utrzymywania zawiesiny OncoTICE w pęcherzu, należy polecić pacjentowi oddanie moczu w pozycji siedzącej.

Przez 6 godzin od zakończenia podania tego produktu, mocz powinien być oddawany w pozycji siedzącej. Za każdym razem przed spłukaniem toalety należy wlać do niej dwa kubki wybielacza i odczekać 15 minut do spuszczenia wody.

Uwaga:

Pacjentom nie wolno przyjmować żadnych płynów w ciągu czterech godzin poprzedzających podanie produktu, ani też w czasie, gdy zawiesina OncoTICE pozostaje w pęcherzu (tj. przez 2 godziny od podania).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zakażenia dróg moczowych. W tych przypadkach należy przerwać leczenie produktem OncoTICE aż do uzyskania ujemnego wyniku hodowli bakterii z moczu oraz odstawienia antybiotyku i (lub) środków odkażających mocz.
- Makroskopowy krwimocz. W tych przypadkach należy przerwać leczenie produktem OncoTICE aż do wyleczenia lub ustąpienia krwimocz.
- Klinicznie objawowa, czynna gruźlica. Czynna gruźlica powinna być wykluczona u osób z dodatnią próbą tuberkulinową przed rozpoczęciem leczenia produktem OncoTICE.
- Leczenie produktami przeciwgruźliczymi, jak streptomycyna, kwas paraaminosalicylowy (PAS), izoniazyd (INH), ryfampicyna i etambutol.
- Zaburzenie odpowiedzi immunologicznej, niezależnie od tego, czy jest wrodzone, wywołane chorobą, lekami lub inną metodą leczenia.
- Dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV.
- Ciąża i okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Przed pierwszym podaniem produktu OncoTICE należy wykonać próbę tuberkulinową. Jeżeli wynik jest dodatni, dopęcherzowe stosowanie produktu OncoTICE jest przeciwwskazane tylko wtedy, gdy istnieją dodatkowe kliniczne dowody czynnego zakażenia gruźlicą.

- Uszkodzenie śluzówki cewki moczowej lub pęcherza podczas cewnikowania lub inne uszkodzenia śluzówki mogą ułatwić ogólnoustrojowe zakażenie prątkami BCG TICE. Zaleca się opóźnienie podania produktu OncoTICE do momentu wygojenia uszkodzonej błony śluzowej.
- U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zakażeniem HIV, przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest wykonanie odpowiednich badań w kierunku HIV.
- Pacjentów należy monitorować pod względem objawów ogólnoustrojowego zakażenia BCG i objawów toksyczności po każdym podaniu dopęcherzowym.
- Produktu OncoTICE nie należy podawać dożylnie, podskórnym ani domięśniowo.
- Mając na względzie bezpieczeństwo partnera seksualnego, zalecane jest powstrzymanie się od współżycia w ciągu tygodnia po zastosowaniu produktu OncoTICE lub stosowanie prezerwatywy.
- Stosowanie OncoTICE może dawać dodatni wynik podskórnego testu tuberkulinowego u pacjentów wrażliwych na tuberkulinę.
- Rekonstytucję, przygotowanie i podawanie zawiesiny OncoTICE należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych.
- Należy unikać możliwości skażenia prątkami BCG TICE, do którego może dojść po rozlaniu zawiesiny OncoTICE. Każda rozlana ilość zawiesiny OncoTICE powinna być usunięta poprzez przykrycie jej papierowym ręcznikiem nasączonym środkiem dezynfekującym, co najmniej przez 10 minut. Wszystkie zużyte sprzęty i materiały powinny być traktowane jako zagrożenie biologiczne.
- Przypadkowe zakażenie prątkami BCG TICE może wystąpić poprzez uszkodzoną skórę, inhalację lub spożycie zawiesiny OncoTICE. Prątki BCG TICE nie powinny wywoływać znaczących negatywnych skutków u osób zdrowych. Jednak w przypadku podejrzenia, przypadkowego narażenia na zakażenie, zaleca się niezwłoczne wykonanie podskórnego testu tuberkulinowego i powtórzenie go po 6 tygodniach.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prątki zawarte w OncoTICE są wrażliwe na działanie większości antybiotyków, a zwłaszcza na działanie leków rutynowo stosowanych w leczeniu gruźlicy, takich jak streptomycyna, kwas paraaminosalicylowy (PAS), izoniazyd (INH), ryfampicyna i etambutol. Jednoczesne stosowanie antybiotyków może mieć wpływ na przeciwnowotworowe działanie produktu OncoTICE. Jeżeli pacjent leczony jest antybiotykiem, to należy rozważyć opóźnienie podania OncoTICE do pęcherza moczowego do czasu zakończenia antybiotykoterapii (patrz również punkt 4.3).

Stosowanie leków immunosupresyjnych, hamujących produkcję komórek szpiku kostnego, radioterapia mogą zaburzać działanie przeciwnowotworowe produktu OncoTICE, dlatego nie należy łączyć tych terapii z podawaniem OncoTICE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu OncoTICE w leczeniu raka pęcherza jest przeciwwskazane u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

OncoTICE nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane z podawaniem produktu OncoTICE do pęcherza moczowego są zazwyczaj łagodne i przemijające. Wydaje się, że toksyczność i działania niepożądane są powiązane bezpośrednio ze skumulowaną ilością prątków BCG TICE, podawaną podczas kolejnych wlewów.

U około 90% pacjentów występują objawy miejscowego podrażnienia pęcherza moczowego.

Bardzo często występują częstomocz i bolesność i trudność w oddawaniu moczu. Zapalenie pęcherza oraz reakcje zapalne (ziarniniaki) występujące w błonie śluzowej pęcherza moczowego po podaniu BCG, powodujące występowanie tych objawów, mogą być zasadniczą częścią przeciwnowotworowej aktywności BCG. Objawy te w większości przypadków ustępują w ciągu dwóch dni po podaniu produktu, a zapalenie pęcherza nie wymaga leczenia. Podczas leczenia podtrzymującego za pomocą prątków BCG TICE, objawy zapalenia pęcherza moczowego mogą być bardziej zaznaczone i trwać dłużej. W przypadkach, gdy nasilenie występujących objawów jest znaczne, do momentu ich ustąpienia można zastosować izoniazyd (300 mg na dobę) oraz środki przeciwbólowe.

Często obserwuje się złe samopoczucie, niewielką lub umiarkowaną gorączkę i (lub) objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, złe samopoczucie i ból mięśni), którym może towarzyszyć miejscowe, toksyczne podrażnienie, często odzwierciedlające reakcje nadwrażliwości, które mogą być leczone objawowo. Objawy te pojawiają się zazwyczaj w ciągu 4 godzin po podaniu i utrzymują się przez 24 do 48 godzin. Gorączka powyżej 39°C ustępuje zazwyczaj w ciągu 24 do 48 godzin, jeżeli zastosuje się środki przeciwgorączkowe (zalecany paracetamol) i płyny. Jednakże często niemożliwe jest odróżnienie tych reakcji gorączkowych od wczesnego ogólnoustrojowego zakażenia BCG, które wymaga rozpoczęcia leczenia przeciwgruźliczego. W przypadku gorączki powyżej 39°C, która pomimo leczenia przeciwgorączkowego nie ustąpiła w ciągu 12 godzin należy rozważyć ogólnoustrojowe zakażenie BCG wymagające klinicznego potwierdzenia testami diagnostycznymi i leczenia.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (MedDRA 6.1)

Częstość	Klasyfikacja wg MedDRA	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie pęcherza, bolesność i trudność w oddawaniu moczu, częstomocz, krwimocz
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne, gorączka, złe samopoczucie, zmęczenie
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg moczowych
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc
	Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, zapalenie stawów, ból mięśni
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nietrzymanie moczu, nagłe parcie na mocz, nieprawidłowe wyniki badania moczu
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze
Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia gruźlicze ¹
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypki, wykwity skórne oraz osutki NEC ¹

Częstość	Klasyfikacja wg MedDRA	Działania niepożądane
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwężenie pęcherza, ropomocz, zatrzymanie moczu, niedrożność moczowodów
	Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1000)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zapalenie najądrzy
Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła, zapalenie jąder, zespół Reitera, gruźlica toczniowa
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja
	Zaburzenia psychiczne	Stan dezorientacji
	Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, upośledzenie czucia ³ , przeczulica dotykowa ³ , parestezje, sennaść, ból głowy, wzmożone napięcie, nerwobóle ³
	Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek
	Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy ³
	Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli, duszność, katar
	Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność ³ , wzdęcia ³
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, nadmierne pocenie się
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zapalenie żołądki i napletka, zapalenie gruczołu krokowego, dyskomfort sromu i pochwy ³
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, ziarniniak ²
	Badania diagnostyczne	Zwiększenie poziomu swoistego antygenu gruczołu krokowego, zmniejszenie masy ciała

NEC = not elsewhere classified (nieklasyfikowany nigdzie więcej)

¹ termin „High level” zamiast terminu „Preferred”

² ziarniniak obserwowano w różnych narządach w tym aorcie, pęcherzu, najądrzu, przewodzie pokarmowym, nerkach, wątrobie, płucach, węzłach chłonnych, otrzewnej, gruczole krokowym

³ raportowano wyłącznie izolowane przypadki po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Ogólnoustrojowe zakażenie BCG może być spowodowane urazowym cewnikowaniem, perforacją pęcherza moczowego lub wcześniejszym podaniem BCG po rozległej przezcewkowej resekcji (TUR) powierzchniowego raka pęcherza moczowego. Te ogólnoustrojowe zakażenia mogą objawiać się zapaleniem płuc, zapaleniem wątroby, cytopenią, tętniakiem bakteryjnym i (lub) posocznicą, pojawiającymi się po okresie gorączki i złego samopoczucia, ze stopniowym nasileniem objawów. Pacjentów z objawami ogólnoustrojowego zakażenia BCG spowodowanego zastosowaną terapią należy w odpowiedni sposób leczyć środkami przeciwegruźliczymi zgodnie z zalecanymi schematami leczenia gruźlicy. W tych przypadkach dalsze leczenie produktem OncoTICE jest przeciwwskazane.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Do przedawkowania dochodzi w sytuacjach, w których we wlewie podanym do pęcherza moczowego zastosowana zostanie zawartość więcej niż jednej fiołki produktu OncoTICE.

W przypadku przedawkowania należy dokładnie zbadać pacjenta pod kątem występowania objawów ogólnoustrojowego zakażenia BCG i jeżeli jest to konieczne, zastosować leczenie środkami przeciwegruźliczymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące, kod ATC: L03AX03

OncoTICE jest produktem immunostymulującym o działaniu przeciwnowotworowym. Mechanizm działania nie jest znany. Wyniki badań wskazują na czynną niespecyficzną odpowiedź immunologiczną. Bakterie BCG wywołują zapalną miejscową odpowiedź związaną z różnorodnością komórek immunologicznych jak makrofagi, naturalne komórki cytotoksyczne i komórki T.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wiadomo, że prątki BCG TICE wiążą się swoiście z fibronektyną w ścianie pęcherza moczowego. Jednakże większość produktu OncoTICE po zastosowaniu do pęcherza w postaci wlewu zostaje wydalona podczas pierwszego oddania moczu po dwóch godzinach po podaniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak istotnych wyników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Asparagina jednowodna
Kwas cytrynowy jednowodny
Dipotasu fosforan
Magnezu siarczan siedmiowodny
Amonowo-żelazowy cytrynian
Glicerol
Amonowy wodorotlenek
Cynku mrówczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt OncoTICE jest niezgodny z roztworami hipo- i hipertonicznymi. OncoTICE należy rekonstruować w izotonicznym roztworze soli fizjologicznej jak opisano w punkcie 6.6. Innych badań dotyczących niezgodności nie wykonywano.

6.3 Okres ważności

1 rok

OncoTICE nie zawiera konserwantów.

Zawiesina uzyskana po rekonstrukcji i rozcieńczeniu może być przechowywana maksymalnie przez dwie godziny w temperaturze od 2° do 8°C jeżeli jest chroniona przed światłem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba, że metoda otwierania/ rekonstrukcji i rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia bakteryjnego. Odpowiedzialność za produkt niezużyty natychmiast, czas i warunki przechowywania przygotowanej zawiesiny ponosi osoba stosująca.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej – opakowanie po 1 lub 3 fiołki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

OncoTICE zawiera żywe atenuowane prątki BCG. Ze względu na ryzyko zakażenia, zawiesina powinna być przygotowywana, podawana i usuwana tak jak materiały powodujące zagrożenie biologiczne (patrz punkt 4.4).

Poniższe procedury należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych:

Rekonstrukcja

Używając jałowej strzykawki, należy dodać 1 ml jałowego roztworu soli fizjologicznej do zawartości jednej fiołki produktu OncoTICE i całość odstawić na kilka minut.

Następnie należy delikatnie wstrząsnąć fiolkę aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny. (**Uwaga** – należy unikać energicznego wstrząsania).

Przygotowanie zawiesiny do podania

Po rekonstytucji, zawiesinę należy przenieść z fiolki do sterylnej strzykawki o pojemności 50 ml. Pustą fiolkę należy przepłukać 1 ml sterylnej soli fizjologicznej. Płyn po płukaniu należy dodać do zawiesiny w strzykawce.

Następnie należy rozcieńczyć zawartość strzykawki (1 ml produktu OncoTICE + 1 ml płynu po płukaniu), dodając sterylny roztwór soli fizjologicznej do całkowitej objętości, wynoszącej 50 ml. Uzyskaną zawiesinę należy ostrożnie wymieszać. Zawiesina jest już gotowa do użycia i zawiera $2-8 \times 10^8$ CFU prątków BCG TICE.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/6711

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 czerwca 1996 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 sierpnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.08.2017 r.