

1. LEGEMIDLETS NAVN

OncoTICE pulver til suspensjon til intravesikal bruk.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Et hetteglass inneholder *Mycobacterium bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stamme Tice, $2-8 \times 10^8$ CFU (colony forming units = kolonidannende enheter) levende, svekkede bakterier i frysetørket form.

Rekonstituering ved tilsetning av 50 ml natriumkloridoppløsning gir en suspensjon som inneholder $0,4-1,6 \times 10^7$ CFU/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til suspensjon til intravesikal bruk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

OncoTICE anvendes til behandling av blærekarzinom *in situ* (CIS) og som adjuvans til transuretral reseksjon (TUR) av primære eller residiverende overflatiske blærekarsinomer i stadium TA (grad 2 og 3) eller T1 (grad 1, 2 og 3). OncoTICE anbefales bare for stadium TA grad 1 papillærtumorer når man anser at det er stor risiko for tilbakefall.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

For tilberedning av OncoTICE-suspensjonen, se pkt. 6.6.

Dosering

For hver instillasjon, instilleres innholdet av ett hetteglass med OncoTICE, rekonstituert og fortynnet, i blæren.

Innledende behandling

Ukentlig instillasjon med OncoTICE i løpet av de første 6 ukene.

Når OncoTICE brukes som adjuvans etter TUR av overflatiske blærekarsinomer (se "Indikasjoner"), bør behandlingen starte mellom 10 og 15 dager etter TUR. Behandlingen skal ikke startes før slimhinnelesjoner etter TUR er helet (se pkt. 4.4).

Vedlikeholdsbehandling

Vedlikeholdsbehandling er indisert for alle pasienter og består av ukentlige instillasjoner med OncoTICE i 3 etterfølgende uker i månedene 3, 6 og 12 etter den innledende behandlingen. Behovet for vedlikeholdsbehandling hver 6. måned utover det første behandlingsåret bør utredes på bakgrunn av tumorklassifikasjon og den kliniske respons.

Administrasjonsmåte

Før et kateter inn i blæren via uretra og tøm blæren fullstendig. Suspensjonen med OncoTICE (50 ml) instilleres i blæren ved naturlig fall via et kateter. Etter instillasjonen fjernes kateteret.

Den instillerte OncoTICE-suspensjonen må holdes i blæren i 2 timer. I denne perioden må man forsikre seg om at suspensjonen har kontakt med hele blæreslimhinnen. Derfor må pasientene mobiliseres. Sengeliggende pasienter må vendes hvert 15. minutt. Når suspensjonen har vært i blæren i

to timer, skal pasienten kvitte seg med den instillerte suspensjonen ved urineringsstilling. Urineringsstilling bør skje i sittende stilling de første 6 timene etter behandling, og to koppar husholdningsblekemiddel skal tilsettes i toalettet før man trekker ned. Blekemiddelet og urinen bør bli stående i toalettet i 15 minutter før man trekker ned.

Viktig

Pasienten må ikke innta noe væske fra de siste 4 timene før administrering og inntil det igjen er tillatt å tømme blæren (dvs. 2 timer etter instillasjon).

4.3 Kontraindikasjoner

- Urinveisinfeksjoner. I disse tilfellene bør behandling med Tice BCG seponeres inntil negativ bakteriekultur fra urinen er påvist og behandling med antibiotika og/eller urinveisantiseptika er avsluttet.
- Svær hematuri. I disse tilfellene skal behandlingen med OncoTICE avbrytes eller utsettes til hematurien er vellykket behandlet eller har gått tilbake av seg selv.
- Kliniske tegn på eksisterende aktiv tuberkulose. Aktiv tuberkulose må utelukkes hos individer som er PPD positive før behandling med OncoTICE påbegynnes.
- Behandling med legemidler mot tuberkulose slik som streptomycin, paraaminosalisylsyre (PAS), isoniazid (INH), rifampicin og etambutol.
- Svekket immunrespons uavhengig av om svekkelsen er medfødt eller forårsaket av sykdom, legemidler eller annen terapi.
- Positiv HIV-serologi.
- Graviditet og amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Før OncoTICE instilleres bør en tuberkulintest utføres. Hvis denne testen er positiv, er intravesikal instillering av OncoTICE bare kontraindisert hvis det i tillegg er medisinske funn som viser aktiv tuberkuløs infeksjon.
- Sår som oppstår under kateterisering eller andre skader på uretra eller blæreslimhinnen kan fremme en systemisk BCG-infeksjon. Det anbefales å utsette administrering av OncoTICE hos slike pasienter til skaden i slimhinnen er leget.
- Det anbefales at pasienter med kjent risiko for HIV-infeksjon blir grundig undersøkt før behandling starter.
- Pasienter bør monitoreres for nærvær av symptomer på systemisk BCG-infeksjon og tegn på toksisk reaksjon etter hver intravesikale behandling. Feber over 39 °C som ikke går tilbake innen 12 timer til tross for behandling med antipyretika må anses som systemisk BCG-infeksjon, og gjør det nødvendig med bekreftende diagnostisering og behandling (se pkt. 4.8).
- OncoTICE skal ikke administreres intravenøst, subkutant eller intramuskulært.
- For å beskytte partneren bør pasienten anbefales enten å avstå fra samleie i en uke etter instillasjon med OncoTICE eller å bruke kondom.
- Rekonstituering, tilberedning og administrering av suspensjonen med OncoTICE bør foretas aseptisk.
- Søl fra OncoTICE suspensjon kan forårsake kontaminasjon med Tice BCG. Alt søl fra OncoTICE suspensjon må renses ved å dekke med papirhåndkle gjennomfuktet med et tuberkulostatisk desinfeksjonsmiddel i minst 10 minutter. Alt avfall må kasseres som biologisk risikomateriale.
- Tilfeldig eksponering for Tice BCG kan forekomme gjennom selvinokulasjon, ved hudeksponering gjennom et åpent sår eller ved inhalering eller inntak av OncoTICE suspensjon. Eksponering for Tice BCG skal ikke føre til signifikante helseskader hos friske individer. Imidlertid anbefales at man i tilfelle av selvinokulasjon foretar en PPD hudtest på hendelsestidspunktet og seks uker senere for å påvise eventuelle endringer i reaksjonen på hudtesten.
- Pasienter bør monitoreres for nærvær av symptomer på systemisk BCG-infeksjon og tegn på toksisk reaksjon etter hver intravesikale behandling. Pasienten bør gjøres oppmerksom på

muligheten for sen oppblussing av BCG-infeksjoner. Symptomene kan bli forsinket med måneder til år etter siste dose, og pasienter bør instrueres om å oppsøke helsehjelp dersom symptomer som feber og vekttap av ukjent opprinnelse oppstår.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

OncoTICE er følsom for de fleste antibiotika og spesielt for de legemidlene som rutinemessig anvendes mot tuberkulose som streptomycin, paraaminosalisytsyre (PAS), isoniazid (INH), rifampicin og etambutol. Derfor kan anti-tumoreffekten av OncoTICE bli påvirket av samtidig behandling med antibiotika. Hvis en pasient blir behandlet med et antibiotikum bør det anbefales å utsette den intravesikale instillasjonen til slutten av antibiotikabehandlingen (se pkt. 4.3). Immunosuppressive midler og/eller midler som gir benmargsdepresjon og/eller stråling kan interferere med utviklingen av immunresponsen og således også med anti-tumoreffekten og bør derfor ikke brukes i kombinasjon med OncoTICE.

Bruk av OncoTICE kan sensibilisere pasienter for tuberkulin og føre til en positiv PPD.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av Tice BCG under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier er heller ikke tilstrekkelige til å utrede eventuelle reproduksjonstoksiske effekter. Tice BCG er kontraindisert under graviditet.

Amming

Det er ukjent hvor mye av Tice BCG som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Tice BCG er kontraindisert under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

OncoTICE har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger av intravesikal behandling med OncoTICE er vanligvis milde og forbigående. Toksisitet og bivirkninger synes å være direkte relatert til det kumulative antall kolonidannende enheter BCG som administreres med de forskjellige instillasjonene. Ca. 90 % av pasientene utvikler symptomer på lokal irritasjon i blæren. Pollakiuri og dysuri blir rapportert ofte. Cystittene og de karakteristiske inflammatoriske reaksjonene (granulom) som forekommer i blæreslimhinnen etter instillasjon med BCG og som forårsaker disse symptomene, kan utgjøre en vesentlig del av BCG's anti-tumoreffekt. I de fleste tilfellene forsvinner disse symptomene innen to dager etter instillasjonen og cystittene trenger ingen behandling. Under vedlikeholdsbehandling med BCG kan symptomene på cystitt være mer uttalte og vare lenger. I disse tilfellene kan man, hvis kraftige symptomer er til stede, gi isoniazid (300 mg daglig) og analgetika inntil symptomene forsvinner.

[Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)]

Tabell 1 Bivirkninger som er rapportert i bivirkningsovervåking etter markedsføring

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige	Urinveisinfeksjon
Mindre vanlige	Disseminert Bacillus Calmette-Guérin-infeksjon (tuberkuløse infeksjoner) inkludert med forsinket sykdomsdebut ⁴ .
Svært sjeldne	Faryngitt, orkitt, Reiters syndrom, Lupus vulgaris

Ikke kjent	Sepsis ² , mykotisk aneurisme ²
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	Anemi
Mindre vanlige	Pancytopeni, trombocytopeni
Svært sjeldne	Lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Hypersensitivitet ²
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne	Anoreksi
Psykiatriske lidelser	
Svært sjeldne	Forvirringstilstand
Nevrologiske sykdommer	
Svært sjeldne	Svimmelhet, dysestesi ² , hyperestesi ² , parestesier, somnolens, hodepine, hypertoni, nevrergi ²
Øyesykdommer	
Svært sjeldne	Konjunktivitt
Ikke kjent	Infeksiøs endoftalmitt
Sykdommer i øre og labyrint	
Svært sjeldne	Vertigo ²
Karsykdommer	
Svært sjeldne	Hypotensjon
Ikke kjent	Vaskulitt ^{2,3}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Pneumoni
Sjeldne	Hoste
Svært sjeldne	Bronkitt, dyspné, rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Magesmerter, kvalme, oppkast, diaré
Svært sjeldne	Dyspepsi ² , flatulens ²
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Utslett, erupsjoner og eksantemer
Svært sjeldne	Alopesi, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Artralgi, artritt, myalgi
Svært sjeldne	Ryggsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	
Svært vanlige	Cystitter, dysuri, pollakiuri, hematuri
Vanlige	Urininkontinens, vannlatingstrang, unormal urinalyse
Mindre vanlige	Blærekontraktur, pyuri, urinretensjon, uretraobstruksjon
Svært sjeldne	Akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Sjeldne	Epididymitt
Svært sjeldne	Balanopostitt, prostatitt, vulvovaginalt ubehag ²

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige	Influensalignende symptomer, pyreksi, utilpasshet ("malaise"), tretthet (fatigue)
Vanlige	Stivhet
Svært sjeldne	Brystsmerte, perifert ødem, granulom ¹

Undersøkelser

Mindre vanlige	Økning av leverenzymer
Svært sjeldne	Økning i prostataspesifikt antigen, vektreduksjon

¹ Granuloma NOS har vært observert i forskjellige organer inkludert aorta, blære, epididymis, gastrointestinaltraktus, nyre, lever, lunger, lymfeknuter, peritoneum, prostata.

² Bare isolerte tilfeller rapportert i bivirkningsovervåking etter markedsføring.

³ BCG-infeksjon manifestert som vaskulitt, inkludert involvering av sentralnervesystemet, er observert i bivirkningsovervåking etter markedsføring.

⁴ Nærmere beskrevet nedenfor under «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger»

Det er rapportert 2 tilfeller av nefrogent adenom, en godartet forandring i blæreepitelet, i forbindelse med intravesikal BCG-behandling.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Vanlig observert er også utilpasshet, feber i lav til middels grad og/eller influensalignende symptomer (feber, skjelving, utilpasshet og myalgi), som kan være en del av den lokale, irritative toksisiteten. Disse systemiske bivirkningene reflekterer ofte hypersensitivitetsreaksjoner og kan behandles symptomatisk. Symptomene viser seg vanligvis innen 4 timer etter instillasjon og varer 24 til 48 timer. Feber høyere enn 39 °C avtar karakteristisk innen 24 til 48 timer når den blir behandlet med antipyretika (fortrinnsvis paracetamol) og væske. Det er imidlertid ofte ikke mulig å skille disse ukompliserte feberreaksjonene fra begynnende systemisk BCG-infeksjon og behandling med legemidler mot tuberkulose kan være indisert. Feber over 39 °C som ikke går tilbake innen 12 timer til tross for behandling med antipyretika må anses som systemisk BCG-infeksjon, og gjør det nødvendig med bekreftende diagnostisering og behandling.

Systemiske BCG-infeksjoner kan skyldes sår under kateterisering, blæreperforasjon eller prematur instillasjon av BCG etter omfattende TUR av et overflatisk blærekarzinom. Disse infeksjonene kan manifestere seg som pneumoni, hepatitt, cytopeni, mykotisk aneurisme, vaskulitt, infeksøs endoftalmitt og/eller sepsis, ofte etter en periode med feber og uvelhet der symptomene gradvis øker. Debuten av systemiske infeksjoner kan også bli forsinket med måneder til år etter siste dose og pasienter bør instrueres om å oppsøke helsehjelp dersom symptomer som feber og vekttap av ukjent opprinnelse oppstår. Pasienter med symptomer på terapiindusert systemisk BCG-infeksjon bør bli adekvat behandlet med legemidler mot tuberkulose i følge behandlingsskjema for tuberkuløse infeksjoner. I disse tilfellene er videre behandling med Tice BCG kontraindisert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidler er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering forekommer hvis mer enn et hetteglass OncoTICE administreres per instillasjon. I slike tilfeller bør pasienten monitoreres nøye for tegn på systemisk BCG- infeksjon og om nødvendig behandles med legemidler mot tuberkulose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytokiner og immunmodulerende midler. ATC-kode: L03AX03

OncoTICE er et immunstimulerende middel.

Det har antitumoraktivitet, men den eksakte virkningsmekanismen er ikke kjent. Data fra studier tyder på at en aktiv uspesifikk immunrespons finner sted. BCG setter i gang en lokal betennelsesreaksjon som involverer en rekke celler i immunapparatet som makrofager, killerceller og T-celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er kjent at Tice BCG kan binde seg spesifikt til fibronektin i blæreveggen. Imidlertid vil mesteparten av det instillerte Tice BCG skilles ut med den første urineringen to timer etter instillasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ikke prekliniske resultater av sikkerhetsmessig betydning.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat,
l-asparaginmonohydrat,
sitronsyre (E330),
dikaliumhydrogenfosfat,
magnesiumsulfat,
ammoniumjernsitratt,
glyserol (E422),
ammoniumhydroksid (E527),
sinkformat.

6.2 Uforlikeligheter

Tice BCG er uforlikelig med hypotone og hypertone oppløsninger. OncoTICE bør ikke blandes med andre legemidler enn det som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

1 år

Etter rekonstituering bør OncoTICE benyttes umiddelbart.

Dersom suspensjonen ikke benyttes umiddelbart, kan den oppbevares i inntil 2 timer i kjøleskap (2°C - 8°C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OncoTICE pakkes i hetteglass av Type I glass.

OncoTICE er tilgjengelig i pakninger med 3 hetteglass. Hvert hetteglass inneholder $2-8 \times 10^8$ CFU Tice BCG.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

OncoTICE inneholder levende, svekkede mykobakterier. På grunn av risikoen for overføring av smitte, skal legemidlet tilberedes, håndteres og kasseres som biologisk risikomateriale. Vurder bruk av et nålløst lukket overføringssystem ved overføring av OncoTICE fra hetteglasset til utstyr for instillering.

Følgende prosedyrer foretas under aseptiske betingelser:

Rekonstituering

Tilsett 1 ml sterilt fysiologisk saltvann til innholdet av 1 hetteglass OncoTICE ved hjelp av en steril engangssprøyte. Sørg for at nålen stikkes gjennom senteret av gummiproppen på hetteglasset. La det stå i noen få minutter. Drei forsiktig på hetteglasset til suspensjonen er homogen. (Advarsel: Unngå kraftig rysting).

Tilberedning av ferdig suspensjon

Fortynn den rekonstituerte suspensjonen i sterilt fysiologisk saltvann opp til et volum på 49 ml. Skyll det tomme hetteglasset med 1 ml sterilt fysiologisk saltvann og ha dette over i sprøyten eller posen med den rekonstituerte suspensjonen til et sluttvolum på 50 ml.

Bland suspensjonen forsiktig. Suspensjonen er nå klar til bruk og inneholder totalt $2-8 \times 10^8$ CFU.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Box 581
2003 PC Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

7941

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. januar 1994

Dato for siste fornyelse: 12. januar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.02.2022