

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

OncoTICE, poeder voor instillatievloeistof voor intravesicaal gebruik.

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

OncoTICE is een gevriesdroogd preparaat dat verzwakte Mycobacterium bovis-bacillen bevat, bereid uit een cultuur van Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

Elke glazen flacon bevat  $2-8 \times 10^8$  kiemvormende eenheden (CFU, Colony Forming Units) Tice BCG als gevriesdroogd poeder.

Na reconstitutie in 50 ml fysiologische zoutoplossing bevat de suspensie  $0,4-1,6 \times 10^7$  CFU/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor instillatievloeistof voor intravesicaal gebruik.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

OncoTICE is bestemd voor de behandeling van carcinoma in situ (CIS) van het urotheel van de blaas en als adjuvans na transurethrale resectie (TUR) van een primair, oppervlakkig papillair carcinoom van het urotheel van de blaas stadium T<sub>A</sub> (graad 2 of 3) of T<sub>1</sub> (graad 1, 2 of 3) of een recidief hiervan.

OncoTICE wordt alleen aanbevolen voor papillaire tumoren van het stadium T<sub>A</sub> graad 1 wanneer er sprake is van een hoog risico op terugkeer van de tumor.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### **Dosering**

Per instillatie wordt een suspensie bereid van de inhoud van één flacon OncoTICE in de urineblaas gebracht.

##### **Inductiebehandeling**

Wekelijkse instillatie met OncoTICE gedurende de eerste 6 weken.

Bij gebruik van OncoTICE als adjuvanstherapie na TUR van een oppervlakkig carcinoom van het urotheel van de blaas (zie rubriek 4.1) dient de behandeling met OncoTICE 10 á 15 dagen na het uitvoeren van de TUR te worden gestart. De behandeling dient niet gestart te worden totdat de beschadiging van de mucosa na de TUR geheeld is.

##### **Onderhoudsbehandeling**

Alle patiënten dienen een onderhoudsbehandeling te krijgen. De onderhoudsbehandeling bestaat uit een wekelijkse instillatie met OncoTICE gedurende 3 opeenvolgende weken in de derde, zesde en twaalfde maand na de start van de behandeling.

De noodzaak voor een onderhoudsbehandeling elke 6 maanden na het eerste jaar van behandeling dient beoordeeld te worden op grond van tumorclassificatie en klinische respons.

## **Wijze van toediening**

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

Breng een katheter via de urethra in de blaas en draineer de blaas volledig. De 50 ml OncoTICE suspensie wordt onder invloed van zwaartekracht via de katheter in de blaas geïnstilleerd. Verwijder de katheter na instillatie van de OncoTICE suspensie. De geïnstilleerde OncoTICE suspensie dient gedurende 2 uur in de blaas te blijven. Gedurende deze periode moet er op gelet worden dat de OncoTICE suspensie voldoende in contact blijft met de volledige oppervlakte van de blaasmucosa. De patiënt mag daarom niet geïmmobiliseerd worden en in geval van een bedlegerige patiënt dient deze om het kwartier te wisselen van rugligging naar buikligging en omgekeerd.

Nadat de OncoTICE suspensie 2 uur in de blaas is gebleven, ledigt de patiënt al zittend de blaas. Gedurende 6 uur na de behandeling dient de blaas in een zittende positie geledigd te worden en moeten twee kopjes bleekwater in het toilet toegevoegd worden aan de urine. Het bleekwater en de urine moeten 15 minuten in het toilet blijven staan voordat wordt doorgetrokken.

### **Opmerking:**

De patiënt mag geen vloeistof innemen vanaf 4 uur voorafgaande aan de blaasinstillatie totdat de blaas gelegeerd mag worden (dit is 2 uur na instillatie).

## **4.3 Contra-indicaties**

- Infecties van de urinewegen. In deze gevallen dient de behandeling met OncoTICE te worden gestopt, totdat de resultaten van de urinekweken negatief zijn en de therapie met antibiotica en/of urinaire antiseptica is gestopt.
- Macroscopische hematurie. In deze gevallen dient de behandeling met OncoTICE te worden gestopt of uitgesteld, totdat de hematurie succesvol behandeld of verdwenen is.
- Klinische aanwijzingen voor een bestaande actieve tuberculose. Actieve tuberculose dient te worden uitgesloten bij personen die Purified Protein Derivative (PPD) positief zijn voordat de behandeling met OncoTICE wordt gestart.
- Behandeling met tuberculosemiddelen zoals streptomycine, para-aminosalicylzuur (PAS), isoniazide (INH), rifampicine en ethambutol.
- Stoornissen van het immuunsysteem, ongeacht of deze stoornissen congenitaal zijn of verworven zijn door ziekten of door geneesmiddelen of andere therapieën
- Positieve hiv-serologie.
- Zwangerschap en lactatie.

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

- Alvorens de eerste instillatie met OncoTICE wordt toegediend, moet een tuberculinetest worden verricht. Indien deze test positief is, is de intravesicale instillatie van OncoTICE slechts gecontra-indiceerd wanneer er bovendien bijkomende medische aanwijzingen zijn voor een bestaande actieve tuberculose.
- Traumatische katheterisatie of andere beschadigingen aan de urethra of blaasmucosa verhogen de kans op een systemische BCG-infectie. Het wordt aanbevolen de instillatie van OncoTICE bij deze patiënten uit te stellen totdat de beschadiging van de mucosa is genezen.
- Bij patiënten met bekende risicofactoren voor hiv-infectie wordt het aanbevolen adequate hiv-testen te verrichten alvorens de therapie te starten.
- Patiënten dienen na iedere intravesicale behandeling gecontroleerd te worden op aanwezigheid van symptomen van systemische BCG-infectie en op tekenen van toxiciteit.
- OncoTICE mag niet intraveneus, subcutaan noch intramusculair worden toegediend.
- Ter bescherming van de partner wordt geslachtsgemeenschap de eerste week na OncoTICE-instillatie ontraden dan wel het gebruik van een barrièremiddel (bijv. condoom) aanbevolen.

- Het gebruik van OncoTICE kan patiënten sensibiliseren voor tuberculine, wat een positieve reactie op PPD tot gevolg heeft.
- Reconstitutie, bereiding en toediening van de OncoTICE suspensie moeten onder aseptische condities worden uitgevoerd.
- Morsen van OncoTICE suspensie kan Tice BCG-contaminatie veroorzaken. Gemorste OncoTICE suspensie dient minstens 10 minuten bedekt te worden met papieren doekjes met op tuberculose gerichte desinfectantia. Al het afval dient als biologisch gevaarlijk materiaal behandeld te worden.
- Accidentele blootstelling aan OncoTICE kan plaatsvinden als gevolg van zelfinoculatie, door dermale blootstelling via een open wond, of door inhalatie of inslikken van OncoTICE suspensie. Blootstelling aan OncoTICE hoeft niet te resulteren in een significant ongunstige uitwerking op de gezondheid bij gezonde personen. Echter, in geval van vermoede accidentele blootstelling aan OncoTICE wordt aangeraden een PPD huidtest uit te voeren op het tijdstip van het ongeval en zes weken later om huidtestconversie te detecteren.

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

OncoTICE is gevoelig voor de meeste antibiotica en in het bijzonder voor de gebruikelijke tuberculosemiddelen zoals streptomycine, para-aminosalicylzuur (PAS), isoniazide (INH), rifampicine en ethambutol. Daarom is het mogelijk dat de anti-tumorwerking van OncoTICE door antibiotica beïnvloed wordt. Wanneer een patiënt met een antibioticum wordt behandeld, is het aan te bevelen om de intravesicale instillatie uit te stellen of stop te zetten tot de beëindiging van de behandeling met het antibioticum (zie ook rubriek 4.3).

Immunosuppressiva en/of beenmergsuppressiva en/of bestraling kunnen de ontwikkeling van de immuunrespons, en dus ook van de anti-tumor effectiviteit, beïnvloeden en daarom moeten deze niet in combinatie met OncoTICE gebruikt worden.

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

De instillatie van OncoTICE voor de behandeling van blaascarcinoom in de zwangerschap en tijdens de lactatie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Op basis van het farmacodynamische profiel van OncoTICE wordt aangenomen dat het product de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken niet zal beïnvloeden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

De bijwerkingen van intravesicale instillatie van OncoTICE zijn in het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Toxiciteit en bijwerkingen blijken direct samen te hangen met het cumulatieve aantal CFU van BCG dat wordt toegediend over het aantal toegediende instillaties. Ongeveer 90 % van de patiënten ontwikkelt lokale irritatiesymptomen in de blaas. Mictiefrequentie en dysurie worden zeer frequent gerapporteerd. De cystitis en typische inflammatoire reacties (granulomen), die voorkomen in de mucosa van de blaas na BCG instillatie, en welke deze symptomen veroorzaken, kunnen een essentieel onderdeel zijn van de anti-tumoractiviteit van BCG. In de meeste gevallen verdwijnen de symptomen binnen twee dagen na instillatie en vereist de cystitis geen behandeling. Gedurende de onderhoudsbehandeling met BCG kunnen de symptomen van cystitis meer uitgesproken zijn en langer aanhouden. Indien er ernstige symptomen zijn, kunnen isoniazide (300 mg per dag) en analgesie gegeven worden totdat de symptomen zijn verdwenen.

**Tabel 1 Gerapporteerde bijwerkingen gedurende post-marketing surveillance**

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak (> 1/10)	Vaak (> 1/100, < 1/10)	Soms (> 1/1000, < 1/100)	Zelden (> 1/10.000, < 1/1000)	Zeer zelden (< 1/10.000)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Urinewegsinfectie	Tuberculeuze infecties <sup>1</sup>		Faryngitis, orchitis, Reiter's syndroom, Lupus vulgaris
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie	Pancytopenie, trombocytopenie		Lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen					Overgevoeligheid <sup>3</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Anorexia
Psychische stoornissen					Verwardheid
Zenuwstelsel-aandoeningen					Duizeligheid, dysesthesie <sup>3</sup> , hyperesthesie <sup>3</sup> , paresthesie, somnolentie, hoofdpijn, hypertonie, neuralgie <sup>3</sup>
Oogaandoeningen					Conjunctivitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					Vertigo <sup>3</sup>
Bloedvataandoeningen					Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Pneumonitis		Hoest	Bronchitis, dyspneu, rhinitis
Maagdarmstelselaandoeningen		Buikpijn, misselijkheid, braken, diarree			Dyspepsie <sup>3</sup> , flatulentie <sup>3</sup>
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslagen en exanthenen NEG <sup>1</sup>		Alopecia, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie, artritis, myalgie			Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Cystitis, dysurie, pollakisurie, hematurie	Incontinentie, aandrang, urine analyse abnormaal	Blaascontractie, pyurie, urinaire retentie, urethrale obstructie		Acute nierinsufficiëntie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Epididymitis	Balanoposthitis, prostatitis, vulvovaginaal ongemak <sup>3</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige verschijnselen, koorts, malaise, vermoeidheid	Koortsrillingen			Borst pijn, perifeer oedeem, granuloma <sup>2</sup>
Onderzoeken			Verhoging van hepatische enzymen		Prostaatspecifieke antigeen verhoging, gewichtsverlies

NEG = niet elders geclassificeerd

<sup>1</sup> High Level Term in plaats van Preferred Term

<sup>2</sup> Granuloom is waargenomen in verschillende organen, waaronder de aorta, blaas, epididymis, maagdarmstelsel, nier, lever, longen, lymfeknoten, peritoneum, prostaat

<sup>3</sup> Betreft slechts geïsoleerde gevallen afkomstig uit post-marketing surveillance

Malaise, een geringe tot middelmatige temperatuurstijging en/of een syndroom gelijkend op influenza (koorts, koortsrillingen, malaise en myalgie) zijn ook vaak geobserveerd. Dit kan gepaard gaan met lokale, irriterende toxiciteiten die vaak een teken zijn van overgevoeligheidsreacties en kunnen symptomatisch worden behandeld. De symptomen verschijnen meestal binnen 4 uur na de instillatie en houden 24 tot 48 uur

aan. Koorts boven de 39 °C verdwijnt binnen 24 à 48 uur wanneer deze behandeld wordt met antipyretica (bij voorkeur paracetamol) en vochttoediening. Dikwijls is het echter niet mogelijk deze ongecompliceerde koortsreacties te onderscheiden van een optredende systemische BCG-infectie en kan een behandeling met tuberculosemiddelen zijn aangewezen. Koorts boven de 39 °C die langer dan 12 uur aanhoudt ondanks de behandeling met antipyretica moet beschouwd worden als systemische BCG-infectie, welke verder klinisch bevestigd en zonodig behandeld moet worden.

Systemische infecties met BCG kunnen te wijten zijn aan een traumatische katheterisatie, blaasperforatie of vroege OncoTICE-instillatie na uitgebreide TUR van een oppervlakkig blaascarcinoom. De symptomen van deze systemische infecties kunnen pneumonitis, hepatitis, cypopenie, infectieus aneurysma en/of sepsis zijn na een periode van koorts en malaise met progressief verergerde symptomen. Patiënten met door de behandeling met OncoTICE geïnduceerde symptomen van een systemische BCG-infectie, moeten adequaat behandeld worden met tuberculosemiddelen volgens behandelingsschema's die worden gebruikt bij tuberculose. In dit geval is verdere behandeling met OncoTICE gecontra-indiceerd.

#### 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 nationale meldsysteem zoals het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering vindt plaats wanneer meer dan één flacon OncoTICE wordt toegediend per instillatie. In geval van overdosering dient de patiënt te worden geobserveerd voor tekenen van een systemische BCG-infectie en zonodig te worden behandeld met tuberculosemiddelen.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

Farmacotherapeutische groep: andere immunostimulantia  
ATC code: L03AX03

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

OncoTICE is een immunostimulerend product en heeft anti-tumoractiviteit, maar het precieze werkingsmechanisme is niet bekend. Studiegegevens wijzen erop dat er een actieve immuunrespons plaatsvindt. BCG bewerkstelligt een lokale ontstekingsreactie, waarbij verschillende immuuncellen betrokken zijn, zoals macrofagen en T-cellen.

#### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Het is bekend dat OncoTICE specifiek kan binden aan fibronectine in de blaaswand. Echter, het overgrote deel van de geïnstilleerde OncoTICE zal bij de eerste urinelozing 2 uur na instillatie worden uitgescheiden.

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

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose  
Asparagine  
Citroenzuur (E330)  
Kaliumfosfaat (dibasisch)  
Magnesiumsulfaat  
IJzerammoniumcitraat  
Glycerine (E422)  
Ammoniumhydroxide (E527)  
Zinkformiaat

Er zijn geen conserveermiddelen toegevoegd.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

OncoTICE is onverenigbaar met hypo- en hypertonische oplossingen. OncoTICE dient alleen gemengd te worden met fysiologische zoutoplossing zoals beschreven wordt in rubriek 6.6. Andere compatibiliteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

### **6.3 Houdbaarheid**

12 maanden

Stabiliteit van het gereconstitueerde product ('in-use' stabiliteit) is aangetoond voor 2 uur bij 2-8 °C en onder bescherming tegen licht. Vanuit microbiologisch standpunt dient het product direct gebruikt te worden, tenzij de methode van openen/reconstitutie/verdunding het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het product niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities van het gereconstitueerde product de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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

Bewaren in de koelkast tussen 2 °C en 8 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OncoTICE is beschikbaar in verpakkingen met 3 Type I glazen flacons à 2-8 x 10<sup>8</sup> CFU Tice BCG.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Verricht de volgende procedures onder aseptische condities:

#### **Reconstitutie en bereiding van de oplossing voor instillatie**

Voeg door middel van een steriele spuit 1 ml steriele fysiologische zoutoplossing toe aan de inhoud van 1 flacon OncoTICE. Zorg ervoor dat de naald door het midden van de rubberen stop van de flacon gaat. Laat de flacon hierna enkele minuten staan.

Meng vervolgens, door voorzichtig met de flacon te draaien, de inhoud van de flacon tot een homogene suspensie is verkregen (waarschuwing: vermijd krachtig schudden).

Verdun de gereconstitueerde suspensie in een steriele fysiologische zoutoplossing tot een volume van 49 ml. Spoel hierna de lege flacon met 1 ml steriele fysiologische zoutoplossing. Voeg de verkregen spoeloplossing

toe aan de gereconstitueerde suspensie tot een eindvolume van 50 ml. Meng de suspensie voorzichtig. De suspensie is nu klaar voor gebruik en bevat  $0,4-1,6 \times 10^7$  CFU/ml.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. OncoTICE bevat levende verzwakte mycobacteriën. Vanwege mogelijk transmissiegevaar dient het product bereid, behandeld en weggegooid te worden als biologisch gevaarlijk materiaal (zie rubriek 4.4). Het gebruik van een naaldvrij gesloten transfersysteem kan overwogen worden bij het overbrengen van OncoTICE van de primaire verpakking naar het instillatieapparaat.

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

OncoTICE is in het register ingeschreven onder RVG 17509.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 1993

Datum van laatste verlenging: 2 december 2013

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

Laatste herziening betreft rubrieken 4.2 en 6.6: 16 oktober 2018