

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OncoTICE
BCG ad immunocurationem
BCG do immunoterapii

2-8 x 10⁸ CFU, żywych atenuowanych prątek BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*), podszczep TICE
proszek do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego.

2. ŚLAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiołka zawiera:

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

*jednostki tworzące kolonie (Colony Forming Units)

Po odtworzeniu 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 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 brodawczakowatego 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 brodawczakowatego, tylko wtedy, kiedy istnieje bardzo duże ryzyko nawrotu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przygotowanie zawiesiny leku OncoTICE patrz punkt 6.6

Dawkowanie

Za pomocą cewnika do pęcherza moczowego podawana jest rozpuszczona i rozcieńczona zawartość jednej fiołki produktu OncoTICE.

Rozpoczęcie leczenia

OncoTICE podaje się zazwyczaj dopęcherzowo raz w tygodniu przez 6 tygodni. Podczas stosowania produktu OncoTICE jako leczenia uzupełniającego po przezcewkowej resekcji (TUR) powierzchniowego raka pęcherza moczowego (patrz punkt 4.1), leczenie produktem OncoTICE należy rozpocząć 10 do 15 dni po wykonaniu TUR. Nie należy rozpoczynać leczenia preparatem OncoTICE do czasu całkowitego zagojenia 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. Czas trwania i częstość podawania leku, (co 6 miesięcy po pierwszym roku leczenia) podczas leczenia podtrzymującego należy oceniać w oparciu o klasyfikację nowotworu oraz odpowiedź kliniczną.

Podawanie leku

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 pozostawać we wnętrzu pęcherza moczowego przez 2 godziny po wprowadzeniu. W tym okresie należy dołożyć wszelkich starań, aby wprowadzona zawiesina OncoTICE miała odpowiedni kontakt z całą powierzchnią błony śluzowej pęcherza. W związku z tym nie 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 podawania leku oddawać mocz w pozycji siedzącej. Za każdym razem przed spłukaniem toalety wlać do niej dwa kubki wybielacza i odczekać 15 minut przed spłukaniem wody.

Uwaga:

Pacjentom nie wolno przyjmować żadnych płynów w okresie czterech godzin poprzedzających podanie produktu, ani też w czasie, gdy zawiesina OncoTICE pozostaje w pęcherzu po podaniu (2 godziny).

4.3 Przeciwwskazania

- Zakazenia 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 odkazających mocz.
- Makroskopowy krwimocz. W tych przypadkach należy przerwać leczenie produktem OncoTICE aż do wyleczenia lub ustąpienia krwimoczu.

- 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.
- Upośledzenie odpowiedzi immunologicznej, niezależnie od tego, czy jest wrodzone, wywołane chorobą, lekami lub inną metodą leczenia.
- Pozytywny 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 jej wynik jest dodatni, dopęcherzowe stosowanie produktu OncoTICE jest przeciwwskazane jedynie wówczas, gdy istnieją dodatkowe kliniczne dowody czynnego zakażenia gruźlicą.
- Uszkodzenie śluzówki cewki moczowej lub pęcherza podczas cewnikowania lub z innych powodów może ułatwić ogólnoustrojowe zakażenie BCG. Zalecane jest opóźnienie podawania produktu OncoTICE u takich pacjentów 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, podskórnie ani domięśniowo.
- Mając na względzie bezpieczeństwo partnera seksualnego, zalecane jest powstrzymywanie się od współżycia w okresie tygodnia po zastosowaniu produktu OncoTICE lub stosowanie prezerwatywy.
- Stosowanie OncoTICE może dawać pozytywny wynik podskórnego testu tuberkulinowego u pacjentów wrażliwych na tuberkulinę
- Rozpuszczanie, przygotowanie i podawanie zawiesiny OncoTICE należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych.
- Należy unikać możliwości skażenia Tice BCG, do którego może dojść podczas rozlania zawiesiny OncoTICE. Każda rozlana objętość zawiesiny OncoTICE powinna być usunięta poprzez przykrycie papierowym ręcznikiem nasączonym środkiem dezynfekującym, na co najmniej 10 minut. Wszystkie zużyte sprzęty i materiały powinny być traktowane jako zagrożenie biologiczne.
- Przypadkowa ekspozycja może wystąpić poprzez samowszczepienie, na drodze ekspozycji skórnej, przez otwartą ranę lub inhalację bądź połknięcie zawiesiny OncoTICE. U zdrowych osób ekspozycja na OncoTICE nie powinna wywoływać znaczących niepożądanych zmian w stanie zdrowia. Jednakże, w przypadku podejrzenia przypadkowego samowszczepienia, zaleca się niezwłoczne wykonanie podskórnego testu tuberkulinowego i powtórzenie po 6 tygodniach w celu oznaczenia odczynu skórniego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

OncoTICE jest wrażliwy na działanie większości antybiotyków, a zwłaszcza na działanie chemioterapeutyków rutynowo stosowanych w leczeniu gruźlicy, jak streptomycyna, kwas paraaminosalicylowy (PAS), izoniazyd (IHN), ryfampicyna i etambutol. Współistniejące stosowanie antybiotyków może mieć wpływ na przeciwnowotworowe działanie produktu OncoTICE. Jeżeli pacjent leczony jest antybiotykiem, to należy rozważyć opóźnienie (lub odroczenie) 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 metod terapii z podawaniem leku OncoTICE.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie produktu OncoTICE w leczeniu raka pęcherza jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży oraz w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych

W oparciu o profil farmakodynamiczny produktu OncoTICE należy przyjąć, że produkt ten nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

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 w sposób bezpośredni powiązane z łączną dawką CFU bakterii BCG, podawaną podczas kolejnych wlewów.

U około 90 % pacjentów występują objawy miejscowego podrażnienia pęcherza moczowego. Bardzo często występują częstomocz i bolesne lub trudne oddawanie moczu. Zapalenie pęcherza oraz reakcje zapalne (ziarniniaki) występujące na 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 jednego do dwóch dni po podaniu leku, a zapalenie pęcherza nie wymaga leczenia. Podczas leczenia podtrzymującego BCG objawy zapalenia pęcherza moczowego mogą być bardziej zaznaczone i trwać dłużej. W takich przypadkach, gdy nasilenie występujących objawów jest znaczne, do momentu ich ustąpienia zastosować można izoniazyd (300 mg na dobę) oraz środki przeciwbólowe.

Również często obserwuje się złe samopoczucie, niewielką lub umiarkowaną gorączkę i (lub) objawy grypopodobne. Objawy te występują 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 zastosowano środki przeciwgorączkowe (zalecany paracetamol) i płyny. Jednakże często niemożliwe jest odróżnienie tych reakcji gorączkowych od wczesnego ogólnoustrojowego zakażenia BCG i wskazane może być rozpoczęcie leczenia

przeciwgruźliczego. W przypadku gorączki powyżej 39°C, która pomimo leczenia przeciwegorączkowego nie ustąpiła w ciągu 12 godzin należy rozważyć ogólnoustrojowe zakażenie BCG wymagające klinicznego potwierdzenia testami diagnostycznymi i leczenia.

Występowanie	Klasyfikacja wg MedDRA	Działania niepożądane
Bardzo często (> 1/10)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie pęcherza, bolesne i trudne oddawanie moczu, częstomocz, krwimocz
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne, gorączka, złe samopoczucie, zmęczenie
Często (>1/100, <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 (>1/1000, <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, osutki NEC ²
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwężenie pęcherza, ropomocz, zatrzymanie moczu, niedrożność moczowodów
	Badania diagnostyczne	Podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych
Rzadko (>1/10 000, <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 , przećulica dotykowa ⁴ , parestezje, sennaść, ból głowy, wzmożone napięcie, nerwobóle
	Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek
	Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy ⁵
	Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie

	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli, duszność, katar
	Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność ¹ , wzdęcia ²
	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 żołądka i napiętki, zapalenie gruczołu krokowego, dyskomfort sromu i pochwy
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, ziarniniak ³
	Badania diagnostyczne	Podwyższenie poziomu swoistego antygenu dla gruczołu krokowego, zmniejszenie masy ciała

NEC = not elsewhere classified (nie klasyfikowany nigdzie więcej)

¹ termin „High level” zamiast terminu „Preferred”

² ziarniniak obserwowano w różnych narządach włączając aortę, pęcherz, najądrze, żołądek – jelito, nerki, wątroba, płuca, węzły chłonne, otrzewna, gruczoł krokowy

³ raportowano wyłącznie izolowane przypadki podczas stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu.

Ogólnoustrojowe zakażenie gruźlicą w wyniku urazowego cewnikowania, perforacji pęcherza moczowego lub wczesnego podania BCG po rozległej przezcewkowej resekcji (TUR) powierzchniowego raka pęcherza moczowego. Te ogólnoustrojowe zakażenia mogą objawiać się początkowo zapaleniem płuc, zapaleniem wątroby i (lub) cytopenią, 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 tuberkulostatycznymi z zastosowaniem schematów leczenia przewidzianych dla zakażenia gruźlicą. W tych przypadkach dalsze leczenie produktem OncoTICE jest przeciwwskazane.

4.9 Przedawkowanie

Do przedawkowania dochodzi w sytuacjach, w których we wlewie podanym do pęcherza moczowego zastosowana zostanie zawartość więcej niż jednej fiolki produktu OncoTICE. W przypadku przedawkowania należy dokładnie badać pacjenta pod kątem występowania objawów ogólnoustrojowego zakażenia BCG oraz, jeżeli jest to konieczne, zastosować leczenie środkami przeciwgruźliczymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: L 03 AX 03 Leki immunostymulujące

OncoTice jest lekiem immunostymulującym o działaniu przeciwnowotworowym. Mechanizm działania leku 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 Tice BCG wiąże 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 dotyczące bezpieczeństwa

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 odtwarzać w izotonicznym roztworze soli fizjologicznej jak opisano w punkcie 6.6. Innych badań dotyczących niezgodności nie wykonywano.

6.3 Okres ważności

1 rok

Zawiesina uzyskana po odtworzeniu i rozcieńczeniu może być przechowywana maksymalnie przez dwie godziny w temperaturze od 2° do 8° C chroniąc od światła. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba, że metoda otwierania/ odtwarzania/ rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia bakteryjnego. Odpowiedzialność za produkt nie zużyty natychmiast, czas i warunki przechowywania przygotowanej zawiesiny ponosi osoba stosująca.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2-8 x 10⁸ CFU prątków BCG w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej – opakowanie po 1 lub 3 fiołki.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

Poniższe procedury należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych:

Odtwarzanie

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

Odtworzoną zawiesinę należy przenieść z fiołki do sterylnej strzykawki o pojemności 50 ml. Pustą fiolkę należy przepłukać 1 ml sterylnej soli fizjologicznej. Płyn po płukaniu należy dodać do rozpuszczonej 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 x 10⁸ CFU.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/6711

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

03.06.1996/

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-982 Warszawa
ul. Miodowa 15

2008-06-27