

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OncoTICE, jauhe suspensiota varten, virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos kylmäkuivattua OncoTICE-valmistetta sisältää $2-8 \times 10^8$ CFU:ta (colony forming units) heikennettyä Mycobacterium bovis -kantaa, joka on valmistettu Bacillus Calmette-Guérin (BCG) viljelmästä. Keittosuolaliuoksen (50 ml) lisäämisen jälkeen suspensio sisältää $0,4-1,6 \times 10^7$ CFU/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe suspensiota varten, virtsarakkoon

Valkoinen tai luonnonvalkoinen ”kakku” tai jauhe värittömässä 1 ml:n lasisessa injektiopullossa, jossa harmaa kumisulkija.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

OncoTICEa käytetään virtsarakon litteän uroteelin karsinooma in situn (CIS) hoitona ja adjuvanttihoitona transuretraalisen resektion (TUR) jälkeen primaarin tai uusiutuvan virtsarakon pinnallisen papillaarisen uroteelisyövän vaiheissa T_A (aste 2 tai 3) tai T₁ (aste 1, 2 tai 3). OncoTICEa suositellaan käytettäväksi vaiheen T_A astetta 1 olevissa papillaarisissa kasvaimissa vain jos kasvaimella katsotaan olevan suuri uusiutumiseriski.

4.2 Annostus ja antotapa

OncoTICE-suspension valmistus, ks. kohta 6.6.

Annostus

Yhden OncoTICE-injektiopullon käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu sisältö installaatiokertaa kohti annostellaan virtsarakkoon.

Hoidon aloitusvaihe

OncoTICEa instilloidaan (= annostellaan virtsarakon sisäisenä tiputuksena) kerran viikossa ensimmäisten kuuden (6) viikon ajan.

Käytettäessä adjuvanttihoitona TUR:n jälkeen virtsarakon pinnallisessa uroteelisyövässä (ks. ”Käyttöaiheet”) OncoTICE-hoito tulee aloittaa 10 - 15 päivän kuluttua TUR:n suorittamisesta. Hoitoa ei tule aloittaa ennen kuin TUR:n aiheuttamat limakalvovauriot ovat parantuneet.

Ylläpitohoito

Ylläpitohoito on aiheellinen kaikille potilaille ja se koostuu OncoTICE:n kerran viikossa tapahtuvasta rakonsisäisestä tiputusannostelusta kolmen (3) peräkkäisen viikon ajan hoidon kolmannen (3), kuudennen (6) ja kahdennentoista (12) kuukauden aikana hoidon aloituksesta.

Tarve kuuden (6) kuukauden välein annettavalle ylläpito-annokselle ensimmäisen hoitovuoden jälkeen tulee arvioida kasvainluokituksen ja kliinisen vasteen perusteella.

Antotapa

Vie katetri virtsaputken kautta virtsarakkoon ja tyhjennä rakko täysin.

50 ml OncoTICE-suspensiota annetaan tiputuksena katetrin kautta rakkoon painovoiman seurauksena syntyvän virtauksen avulla. Poista katetri OncoTICE-suspension instillaation jälkeen.

Instilloidun OncoTICE-suspension on oltava rakossa kaksi tuntia. Tänä aikana on huolehdittava siitä, että instilloitu OncoTICE-suspensio on riittävässä kosketuksessa rakon koko limakalvoon. Siksi potilas ei saa olla immobilisoituna, tai vuodepotilasta on käännettävä ympäri selältä mahalleen ja päinvastoin 15 minuutin välein. Kun OncoTICE-suspensio on ollut rakossa kaksi tuntia, potilaan tulee tyhjentää instilloitu suspensio rakostaan istuma-asennossa.

Rakon tyhjentäminen tulee hoitoa seuraavien 6 tunnin ajan tehdä istuma-asennossa. Tänä aikana tulee rakon tyhjentämisen yhteydessä lisätä WC-altaaseen virtsan joukkoon kaksi kupillista valkaisevaa yleispuhdistusainetta ja jättää aine vaikuttamaan 15 minuutiksi ennen WC:n huuhtelua.

Huom:

Potilas ei saa nauttia nesteitä neljään tuntiin ennen tiputusta, eikä ennen kuin hänellä on lupa rakon tyhjentämiseen (2 tuntia tiputuksen jälkeen).

4.3 Vasta-aiheet

- Virtsatieinfektiot. Näissä tapauksissa OncoTICE-hoito tulee keskeyttää kunnes virtsan bakteeriviljely on negatiivinen ja antibioottihoito ja/tai virtsan antiseptihoito on lopetettu.
- Huomattava verivirtsaisuus. Näissä tapauksissa OncoTICE-hoito tulee lopettaa tai sitä tulee siirtää kunnes verivirtsaisuus on hoidettu tai se on loppunut.
- Kliininen näyttö aktiivisesta tuberkuloosista. Tuberkuliinikoeposiitivisten yksilöiden kyseessä ollessa tulee aktiivisen tuberkuloosin mahdollisuus sulkea pois ennen OncoTICE-hoidon aloittamista.
- Tuberkuloosilääkkeiden kuten streptomysiinin, para-aminosalisyylihapon (PAS), isoniatsidin (INH), rifampisiinin ja etambutolin käyttö.
- Heikentynyt immuunivaste riippumatta siitä, onko se synnynnäistä vai sairauden, lääkityksen tai muun hoidon aiheuttamaa.
- Positiivinen HIV-serologia.
- Raskaus ja imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Ennen ensimmäistä OncoTICE-instillaatiota tulisi tehdä tuberkuliinikoe. Jos tämä koe on positiivinen, on rakonsisäinen OncoTICE-tiputus kontraindisoitu vain, jos on supplementaarista lääketieteellistä näyttöä aktiivisesta tuberkuliini-infektiosta.
- Traumaattisen katetroinnin aiheuttama tai muu virtsaputken tai -rakon limakalvovaurio voi edistää systeemistä BCG-infektiota. On suositeltavaa, että näillä potilailla OncoTICE:n antamista lykätään, kunnes limakalvovauriot ovat parantuneet.
- On suositeltavaa, että potilaalle, jolla tiedetään olevan HIV-infektion riski, tehdään asianmukainen HIV-testaus ennen hoidon aloittamista.
- Potilaita tulee seurata jokaisen rakonsisäisen hoidon jälkeen mahdollisten systeemisen BCG-infektion ja toksisuusmerkkien havaitsemiseksi.
- OncoTICEa ei saa antaa laskimoon, ihon alle eikä lihakseen.
- Partnerin suojaamiseksi potilaalle tulee suositella sukupuoliyhteydestä pidättäytymistä viikon ajan OncoTICE-tiputuksen jälkeen, tai kondomin käyttöä.
- OncoTICE:n käyttö saattaa herkistää potilaan tuberkuliinille aiheuttaen positiivisen tuloksen tuberkuliinikokeessa.
- OncoTICE-suspension valmistus ja annostelu on tehtävä aseptisissä oloissa.
- OncoTICE-suspension läikkyminen saattaa aiheuttaa Tice BCG -kontaminoitumisen. Lääkkynyt OncoTICE-suspensio tulee puhdistaa peittämällä läikkynyt neste tuberkuloosibakteereja tappavaan desinfiointiaineeseen kastetulla paperipyyhkeellä vähintään 10 minuutiksi. Kaikki jätteet ja tarvikkeet tulee hävittää biologisen riskimateriaalin tavoin.
- Tahaton altistuminen OncoTICElle voi tapahtua itsensä pistämisen, avonaisen haavan ihokosketuksen tai OncoTICE-suspension inhaloinnin tai nielemisen yhteydessä. OncoTICElle

altistumisen ei pitäisi aiheuttaa merkittäviä terveydellisiä haittoja terveille yksilöille. Vahingossa tapahtuneen itsensä pistämisen yhteydessä, mukaan lukien piston epäily, on kuitenkin suositeltavaa tehdä tuberkuliinikoe heti vahingon tapahduttua sekä 6 viikon kuluttua ihotestituloksen mahdollisen muutoksen havainnoimiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

OncoTICE on herkkä useimmille antibiooteille ja erityisesti yleisimmin käytetyille tuberkuloosilääkkeille kuten streptomysiini, para-aminosalisyylihappo (PAS), isoniatsidi (INH), rifampisiini ja etambutoli. Tämän vuoksi samanaikainen antibioottihoito saattaa vaikuttaa OncoTICE:n antituumoriaktiivisuuteen. Jos potilasta hoidetaan antibiootilla, on suositeltavaa lykätä rakonsisäistä instillaatiota antibioottihoiton loppuun (ks. myös kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Immunosuppressantit ja/tai luuydindepresantit ja/tai sädetys saattavat häiritä immuunivasteen kehittymistä ja vaikuttaen siten antituumoritehoon eikä näitä siksi tulisi käyttää yhdessä OncoTICE:n kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

OncoTICE-instillaatio rakkokarsinooman hoidossa on kontraindisoitu raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

OncoTICE:n farmakodynaamisen profiilin perusteella voidaan olettaa, että sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

OncoTICE-rakkotiputuksen haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Toksisuus ja haittavaikutukset näyttävät liittyvän suoraan eri kerroilla annetun BCG:n kumulatiiviseen CFU-määrään. Noin 90 %:lla potilaista ilmenee paikallista virtsarakon ärsytystä.

Tihentynyttä virtsaamistarvetta (pollakiuria) ja virtsaamiskipuja (dysuria) raportoidaan usein. Rakkotulehdus ja tyypilliset tulehdukselliset reaktiot (granuloomat), joita esiintyy virtsarakon limakalvolla BCG-instillaation jälkeen, ja jotka aiheuttavat edellä mainittuja oireita, saattavat olla oleellisia BCG:n antituumorivaikutuksen kannalta. Useimmissa tapauksissa oireet häviävät parissa päivässä tiputuksen jälkeen eikä rakkotulehdus vaadi hoitoa. BCG-ylläpito hoidon aikana kystiitin oireet voivat olla voimakkaampia ja pitkäaikaisempia. Näissä tapauksissa, oireiden ollessa vaikeita voidaan antaa isoniatsidia (300 mg päivässä) ja analgeetteja kunnes oireet häviävät.

Muita yleisesti havaittuja haittavaikutuksia ovat huonovointisuus, lievä tai kohtalainen kuume ja/tai influenssan kaltaiset oireet (kuume, jäykkyys, huonovointisuus ja lihaskipu), joita saattaa esiintyä yhdessä paikallisten toksisten ärsytysreaktioiden kanssa. Nämä systeemiset tapahtumat viittaavat usein yliherkkyysoireisiin ja ne voidaan hoitaa antamalla oireenmukaista hoitoa.

Nämä oireet ilmaantuvat yleensä 4 tunnin kuluttua instillaatiosta ja kestävät 24 - 48 tuntia. Yli 39 °C:n kuume laskee yleensä 24 - 48 tunnin kuluessa antipyreetin (mieluiten parasetamolien) ja nesteiden annolla. Usein ei kuitenkaan ole mahdollista erottaa näitä komplisoitumattomia kuumereaktioita varhaisesta systeemisestä BCG-infektiosta ja tuberkuloosilääkitys voi olla aiheellinen.

Yli 39 °C:n kuumetta, joka ei antipyreetin käytöstä huolimatta häviä 12 tunnin kuluessa, tulee pitää systeemisenä BCG-infektiona. Tämä tulee vielä varmistaa kliinisellä diagnoosilla ja hoitaa asianmukaisesti.

Taulukko 1. Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Virtsatietulehdus
	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Tuberkuloottiset infektiot ¹
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Nielutulehdus (faryngiitti), kivistulehdus, Reiterin

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
		syndrooma, Lupus vulgaris
	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Sepsis ³ , infektoitunut aneurysma ³
Veri ja imukudos	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Anemia
	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Pansytopenia, trombositopenia
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Lymfadenopatia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Yliherkkyys ⁵
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Anoreksia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Sekavuus
Hermosto	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Huimaus/pyöräytyminen, dysestesia ⁵ , hyperestesia ³ , parestesia, uneliaisuus, päänsärky, hypertonia, hermosärky ³
Silmät	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Sidekalvontulehdus
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Huimaus ³
Verisuonisto	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pneumoniitti
	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Yskä
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Keuhkoputken tulehdus, hengenahdistus, nuha
Ruoansulatuselimistö	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Dyspepsia ³ , ilmavaivat ³
Maksa ja sappi	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ihottumat, iho-oireiden puhkeaminen ja eksanteemat (muualla luokittelematon) ¹
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Alopesia, liikalihavuus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Nivelsärky, niveltulehdus, lihaskivut
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Kystiitti, kipu virtsatessa, tihentynyt virtsaamistarve, verivirtsaisuus
	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Virtsainkontinenssi, kireellinen virtsaamistarve, poikkeamat virtsakokeen tuloksissa
	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Virtsarakon konstriktio, pyuria, virtsaumpi, virtsanjohtimen

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
		obstruktio
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Akuutti munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Lisäkivestulehdus
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Terskan ja esinahan tulehdus, eturauhastulehdus, ulkosynnyttimien ja emättimen vaivat/epämukavuus ³
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Influenssan kaltaiset oireet, kuume, huonovointisuus, väsymys
	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Jäykkyys
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Rinnanalueen kipu, perifeerinen turvotus, granulooma ²
Tutkimukset	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Maksaentsyymien kohoaminen
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Prostataspesifisen antigeenin kohoaminen, painonlasku

¹. Pääluokan mukainen termi

². Granulooma NOS on havaittu eri elimissä kuten aortassa, virtsarakossa, lisäkiveksissä, ruoansulatuskanavassa, munuaisissa, maksassa, keuhkoissa, imusolmukkeissa, vatsakalvolla, eturauhasessa.

³. Ainoastaan yksittäisiä tapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

Systeeminen BCG-infektio voi olla seurauksena traumaattisesta katetroinnista, rakon perforaatiosta tai liian varhain suoritetusta BCG-instillaatiosta virtsarakon pinnallisen syövän vuoksi tehdyn laaja-alaisen TUR:n jälkeen. Nämä systeemiset infektiot voivat ilmetä pneumoniittina, hepatiittina, sytopeniana, infektoituneena aneurysmana ja/tai sepsiksenä. Oireet lisääntyvät vähitellen kuume- ja huonovointisuusvaiheen jälkeen. Potilaat, joilla on OncoTICE-hoidosta aiheutuneita systeemisen BCG-infektion oireita on hoidettava asianmukaisesti tuberkuloosilääkityksellä tuberkuloosi-infektioiden hoitokäytäntöjen mukaisesti. Näissä tapauksissa Tice BCG -hoidon jatkaminen on kontraindisoitu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus on kyseessä silloin kun kerralla annostellaan enemmän kuin yksi injektio-pullo OncoTICEa. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava huolellisesti systeemisen BCG-infektion merkkien varalta ja hoidettava tarvittaessa tuberkuloosilääkityksellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, ATC-koodi: L03AX03

OncoTICE on immunostimulantti. Sillä on antituumorivaikutusta, mutta tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Tutkimustiedon perusteella on oletettavaa, että se aiheuttaa aktiivisen epäspesifisen immuunivasteen. BCG herättää paikallisen inflammatorisen vasteen, johon on osallisena useanlaisia immuunivasteesta vastaavia soluja kuten makrofaageja, luonnollisia tappajasoluja ja T-soluja.

5.2 Farmakokineetiikka

Tice BCG:n tiedetään sitoutuvan spesifisesti virtsarakon seinämän fibronectiiniin. Kuitenkin suuri osa OncoTICE-annoksesta poistuu virtsan mukana ensimmäisellä virtsaamiskerralla kahden tunnin kuluttua tiputuksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei merkittäviä tuloksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti
asparagiinimonohydraatti
sitruunahappomonohydraatti (E330)
dikaliumvetyfosfaatti
magnesiumsulfaattiheptahydraatti
rauta-ammoniumsitraatti
glyseriini (E422)
ammoniumhydroksidi (E527)
sinkkiformaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

OncoTICE on yhteensopimaton hypotonisten ja hypertonisten liuosten kanssa. OncoTICE tulisi sekoittaa ainoastaan fysiologiseen keittosuolaliuokseen kuten kuvattu kohdassa 6.6. Muita tutkimuksia yhteensopimattomuuksien selvittämiseksi ei ole tehty.

6.3 Kesto aika

OncoTICE:n kesto aika on 1 vuosi olettaen, että se on säilytetty kohdassa "Säilytys" kuvattujen ohjeiden mukaisesti. Pakkaukseen ja injektio pullon etikettiin on merkitty käytettävä ennen -päiväys, johon saakka valmistetta voidaan käyttää.

Valmisteeseen ei ole lisätty säilöntäainetta.

Käyttövalmiiksi saatetun valmisteen käyttö aika on 2 tuntia säilytettäessä valmiste +2 °C - 8 °C:ssa valolta suojattuna. Mikrobiologiselta kannalta tuote tulisi käyttää välittömästi käyttövalmiuteen saattamisen jälkeen, jollei valmisteen avaamisen, käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennoksen aikana voida estää mikrobiologisen kontaminaation mahdollisuutta. Jollei tuotetta käytetä välittömästi vastuu käyttäjasta ja olosuhteista on valmisteen käyttäjällä.

6.4 Säilytys

Säilytä kylmäkuivattua OncoTICEa sisältävät injektio pullot jääkaapissa (+2 °C - 8 °C) valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

OncoTICE on pakattu lasisiin (tyyppi I) sinetöityihin injektiopulloihin. OncoTICE on saatavilla 1 ja 3 injektiopullon pakkauksissa, joista jokainen sisältää $2-8 \times 10^8$ CFU Tice BCG:tä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

OncoTICE sisältää eläviä, heikennettyjä mykobakteereita. Tarttumisvaaran vuoksi valmiste tulee valmistaa, sitä tulee käsitellä ja se tulee hävittää biologisen riskimateriaalin tavoin (ks. kohta 4.4). Siirrettäessä OncoTICE injektiopullosta antovälineisiin on harkittava neulattomien lääkevalmisteen siirtoon tarkoitettujen suljettujen järjestelmien käyttöä.

Seuraavat toimenpiteet on tehtävä aseptisissä olosuhteissa:

Käyttöönvalmistus:

Lisää 1 ml steriiliä fysiologista keittosuolaliuosta steriilillä ruiskulla yhden OncoTICE-injektiopullon sisältöön. Varmista, että neula on läpäissyt injektiopullon kumitulpan keskeltä. Odota muutaman minuutin ajan.

Pyörittele sitten injektiopulloa varovasti, jotta muodostuu homogeeninen suspensio. (Varoitus: Vältä voimakasta sekoitusta).

Tiputusliuksen valmistus:

Laimenna valmis suspensio steriiliin fysiologiseen keittosuolaliuokseen niin, että saat tilavuudeksi 49 ml. Huuhtelee tyhjä injektiopullo 1 ml:lla steriiliä fysiologista keittosuolaliuosta. Lisää huuhteluliuos käyttövalmiiseen suspensioon, jolloin lopulliseksi tilavuudeksi saadaan 50 ml.

Sekoita suspensio huolellisesti. Suspensio on nyt käyttövalmis ja se sisältää $2-8 \times 10^8$ CFU-yksikköä Tice BCG:tä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10438

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.3.1990
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.2.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.11.2018

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

OncoTICE, pulver till intravesikal suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos av det frystorkade OncoTICE preparatet innehåller $2-8 \times 10^8$ CFU (colony forming units) försvagade Mycobacterium bovisbakterier, som är tillverkade i en odling av Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Efter att koksaltlösningen (50 ml) har tillsatts, innehåller suspensionen $0,4-1,6 \times 10^7$ CFU/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till intravesikal suspension.

Vit eller naturvit ”kaka” eller pulver i färglös 1 mls injektionsflaska av glas med grå gummikork.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

OncoTICE används för behandling av cancer in situ i urinblåsans urotel (CIS) och som adjuvant behandling efter transuretral resektion (TUR) av primärt eller återkommande ytligt papillärt urotelcellskarcinom i urinblåsan i stadierna T_A (grad 2 eller 3) eller T₁ (grad 1, 2 eller 3). Användning av OncoTICE för papillära tumörer i stadium T_A grad 1, rekommenderas endast när det anses finnas en stor risk för att tumören återkommer.

4.2 Dosering och administreringsätt

För beredning av OncoTICE-suspensionen se avsnitt 6.6.

Dosering

Vid varje installationstillfälle instilleras det färdigberedda och utspädda innehållet av en OncoTICE injektionsflaska i urinblåsan.

Induktionsbehandling

OncoTICE instilleras (= tillförs som ett intravesikalt dropp) en gång i veckan under de sex (6) första veckorna. Då OncoTICE används som adjuvant behandling efter TUR av ett ytligt karcinom i urinblåsans urotel (se ”Terapeutiska indikationer”) skall behandlingen inledas 10 - 15 dagar efter att TUR utförts. Behandlingen skall inte påbörjas innan de slemhinneskador som TUR orsakat har läkt.

Underhållsbehandling

Underhållsbehandlingen är välgrundad för alla patienter och består av en intravesikal instillationsbehandling med OncoTICE en gång per vecka under tre (3) på varandra följande veckor den tredje (3), sjätte (6) och tolfte (12) månaden efter att behandlingen inletts. Efter det första behandlingsåret skall behovet av underhållsbehandling ges med sex (6) månaders mellanrum värderas utgående från tumörklassifikation och kliniskt svar.

Administreringsätt

Inför katetern i urinblåsan via urinröret och töm urinblåsan fullständigt.

Femtio (50) ml OncoTICE-suspension instilleras i urinblåsan via en kateter med hjälp av flödet som uppstår till följd av tyngdkraften. Avlägsna katetern efter instillation av OncoTICE-suspensionen. Den instillerade OncoTICE-suspensionen måste hållas kvar i blåsan i 2 timmar. Under denna tid bör man se till att den instillerade OncoTICE-suspensionen kommer i tillräcklig kontakt med hela blåsslemhinnan. Därför skall patienten inte immobiliseras eller bäddpatienter bör vändas mellan rygg- och bukläge och tvärtom med 15 minuters intervall.

Efter att OncoTICE-suspensionen har hållits i blåsan i två timmar, måste patienten tömma den instillerade suspensionen från blåsan i sittande ställning. Tömning av blåsan måste ske i sittande ställning under de 6 följande timmarna efter behandlingen. Under denna period skall två koppar av det blekande rengöringsmedel tillsättas i WC-skålen vid blåstömning och ämnet skall lämnas där och få verka i 15 minuter före spolning.

Observera:

Patienten får inte dricka någon vätska från och med 4 timmar före instillationen och inte heller förrän han/hon får lov att tömma blåsan (dvs. 2 timmar efter instillationen).

4.3 Kontraindikationer

- Urinvägsinfektioner. I dessa fall bör behandlingen med OncoTICE avbrytas ända tills bakterieodling av urinen är negativ och behandlingen med antibiotika och/eller urinvägsantiseptika avslutats.
- Märkbar hematuri. I dessa fall bör OncoTICE-behandlingen avslutas eller uppskjutas tills hematurin har behandlats eller upphört.
- Kliniska bevis på aktiv tuberkulos. Aktiv tuberkulos skall uteslutas hos tuberkulinprov positiva patienter innan OncoTICE behandlingen inleds.
- Behandling med läkemedel mot tuberkulos, t.ex. streptomycin, para-aminosalicylsyra (PAS), isoniazid (INH), rifampicin och etambutol.
- Nedsatt immunsvär, oberoende av om detta är medfött eller beror på sjukdom, läkemedel eller någon annan terapi.
- Positiv HIV serologi.
- Graviditet och amning.

4.4 Varningar och försiktighet

- Innan patienten får sin första OncoTICE-instillation, bör tuberkulinprov göras. Om tuberkulinprovet är positivt, är instillationen av OncoTICE kontraindicerad endast om det finns ytterligare medicinskt bevis för att patienten har aktiv tuberkulosinfektion.
- Slemhinneskador i urinrör eller urinblåsa p.g.a traumatisk katetrering eller av annan orsak kan främja en systemisk BCG-infektion. Hos dessa patienter rekommenderas det att administrationen av OncoTICE uppskjuts tills slemhinneskadorna läkt.
- Det rekommenderas att patienter med kända riskfaktorer för HIV-infektion genomgår en adekvat HIV testning innan behandlingen inleds.
- Patienterna skall uppföljas efter varje intravesikal instillation för symptom av BCG-infektion och toxicitet.
- OncoTICE får inte ges intravenöst, subkutant eller intramuskulärt.
- För att skydda partnern vid könsumgänge, rekommenderas avhållsamhet från samlag under en veckas tid efter instillation med OncoTICE, eller att kondom används.
- Användning av OncoTICE kan sensibilisera patienten för tuberkulin, resulterande i en positiv reaktion i tuberkulinprov.
- Färdigberedning och administration av OncoTICE-suspensionen bör ske under aseptiska förhållanden.
- Att spilla OncoTICE-suspension, kan leda till Tice BCG-kontamination. Den spillda OncoTICE-suspensionen skall rengöras genom att täcka den i minst 10 minuter med pappershanddukar som är fuktade med tuberkulosbakteriedödande desinfektionsämne. Allt avfall och förnödenheter skall förstöras på samma sätt som biologiskt riskmaterial.
- Oavsiktlig utsättning för OncoTICE kan ske genom självinokulation, i samband med hudkontakt via ett öppet sår, inhalation eller intag av OncoTICE-suspension. Utsättning för OncoTICE borde inte förorsaka betydande skadliga hälsorelaterade inverkar hos friska individer. Om man dock i

misstag inokulerar sig själv, eller misstänker inokulering, rekommenderas det att ett hudtuberkulinprov görs genast när detta har hänt och igen efter 6 veckor för att observera eventuella förändringar i testresultaten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

OncoTICE är känsligt för de flesta antibiotika och detta gäller särskilt läkemedel mot tuberkulos som används rutinmässigt, t.ex. streptomycin, para-aminosalicylsyra (PAS), isoniazid (INH), rifampicin och etambutol. Därför kan OncoTICE-suspensionens tumörhämmande aktivitet påverkas om antibiotika används samtidigt. Om en patient behandlas med antibiotika, rekommenderas det att uppskjuta instillationen i urinblåsan ända tills antibiotikabehandlingen är slutförd (se även avsnitt 4.3 "Kontraindikationer"). Immunosuppressanter och/eller benmärgsdepressanter och/eller strålbehandling kan störa utvecklingen av immunsvaret och där igenom att påverka anti-tumöreffekten, och därför skall dessa inte användas tillsammans med OncoTICE.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Instillationsbehandling med OncoTICE för behandling av blåscancer är kontraindicerad under graviditet och amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På basen av den farmakodynamiska profilen hos OncoTICE antar man att läkemedlet inte påverkar körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som instillation av OncoTICE i urinblåsan ger upphov till är i allmänhet milda och övergående. Toxiciteten och biverkningarna förefaller att stå i direkt förhållande till det kumulativa antalet CFU av BCG som administrerats i samband med de olika instillationerna. Hos cirka 90 % av patienterna förekommer det lokal irritation i urinblåsan. Ökad urineringsfrekvens (pollakiuri) och smärta vid uriner (dysuri) rapporteras ofta. Blåskatarr och typiska inflammatoriska reaktioner (granulom) som förekommer på urinblåsans slemhinna efter instillation av BCG och som orsakar dessa symptom, kan utgöra en väsentlig del av BCG:s anti-tumöraktivitet. I de flesta fall försvinner symptomen inom två dagar efter instillationen och blåskatarren kräver inte behandling. Vid uppehållsterapi med BCG kan symptomen av blåskatarren vara starkare och kvarstå en längre tid. Vid dessa fall när allvarliga symptom förekommer, kan isoniazid (300 mg dagligen) och analgetika ges tills symptomen försvinner.

Övriga allmänt observerade biverkningar är illamående, mild eller måttlig feber och/eller influensaliknande symptom (feber, stelhet, illamående, muskelsmärta), som kan uppstå tillsammans med lokaliserade, retande toxiciteter. Dessa systematiska händelser kännetecknar ofta överkänslighetsreaktioner och kan behandlas symptomatiskt.

Dessa symptom uppträder i allmänhet 4 timmar efter instillationen och varar 24 - 48 timmar. Feber över 39 °C sjunker vanligen inom 24 - 48 timmar då antipyretikum (helst paracetamol) och vätska ges. Ofta är det dock inte möjligt att särskilja dessa okomplicerade feberreaktioner från en tidigt insättande systemisk BCG infektion och därför kan behandling med läkemedel mot tuberkulos vara befogad. Feber över 39 °C som inte försvinner inom 12 timmar trots användning av antipyretikum skall betraktas som systemisk BCG infektion. Detta skall ännu bekräftas med klinisk diagnos och behandlas vederbörligt.

Tabell 1. Biverkningar som rapporterats efter att produkten kommit ut på marknaden

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Urinvägsinflammation
	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Tuberkulosinfektioner ¹

Organsystem	Frekvens	Biverkning
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Faryngit, testikelinflammation, Reiters syndrom, Lupus vulgaris
	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Sepsis ³ , infekterad aneurysm ³
Blodet och lymfsystemet	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Anemi
	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Pancytopeni, trombocytopeni
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Lymfadenopati
Immunsystemet	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Överkänslighet ³
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Anorexi
Psykiska störningar	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Konfusion
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Svindel/yrsel, dysestesi ³ , hyperestesi ³ , parestesi, sömnlighet, huvudvärk, hypertoni, nervsmärta ³
Ögon	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Svindel ³
Blodkärl	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Pneumonit
	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Hosta
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Bronkit, andnöd, snuva
Magtarmkanalen	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Magsmärta, illamående, kräkning, diarré
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Dyspepsi ³ , luftbesvär ³
Lever och gallvägar	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Hudutslag, utbrott av hudsymtom och exanthen (inte närmare klassificerad) ¹
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Alopeci, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Ledvärk, ledinflammation, muskelsmärta
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ryggsmärta
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga (≥1/10)	Cystit, smärta vid urinering, ökad urineringsfrekvens, hematuri
	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Urininkontinens, urinträngningar, avvikande resultat i urinprov

Organsystem	Frekvens	Biverkning
	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Kontraktion av urinblåsan, pyuri, urinretention, obstruktion i urinledaren
	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Akut njurinsufficiens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Epididymit
	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Balanopostit, prostatit, besvär i yttre könsorganen och slidan ³
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Influensaliknande symtom, feber, sjukdomskänsla, trötthet
	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Stelhet
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Bröstmärta, perifert ödem, granulom ²
Undersökningar	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Förhöjning av leverenzymmer
	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ökning av prostataspecifikt antigen, viktminskning

¹-Term enligt huvudklass

²Granuloma NOS har observerats i olika organ såsom aorta, urinblåsa, bitestiklar, matsmältningskanalen, njurar, lever, lungor, lymfkörtlar, bukhinna, prostata

³Endast enstaka fall har rapporterats vid uppföljning efter introduktion på marknaden.

Systemisk BCG-infektion kan bero på traumatisk katetrisering, blåsp perforation eller för tidig instillation av BCG efter omfattande TUR, som gjorts för behandling av ytligt karcinom i urinblåsan. Dessa systemiska infektioner kan manifesteras som pneumonit, hepatit, cytopeni, infekterad aneurysm och/eller sepsis. Symptomen ökar progressivt efter en period med feber och illamående. Patienter med symptom av terapi-inducerad systemisk tuberkulotisk BCG infektion bör behandlas adekvat med läkemedel mot tuberkulos i enlighet med de behandlingsscheman som används för behandling av tuberkulosinfektioner. I dessa fall är vidare behandling med Tice BCG kontraindicerad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser sker om man på en gång administrerar fler än en OncoTICE injektionsflaska. Om överdosering sker, skall patienten noga övervakas med tanke på tecken på systemisk BCG-infektion och behandling med tuberkulosläkemedel skall vid behov inledas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunstimulerande medel, ATC-kod L03AX03

OncoTICE är ett immunstimulerande medel. Det har anti-tumör aktivitet men den exakta verkningsmekanismen är inte känd. På basen av data från undersökningar är det troligt att det orsakar ett aktiv ospecifikt immunsvaret. BCG framkallar ett lokalt inflammatoriskt svar som involverar immunceller av många slag så som makrofager, naturliga mördarceller och T-celler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det är välkänt att Tice BCG kan bindas specifikt till fibronectin i blåsväggen. En stor del av den instillerade OncoTICE dosen utsöndras emellertid då patienten urinerar första gången, två timmar efter instillationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga betydande resultat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

laktosmonohydrat
asparaginmonohydrat
citronsyramonohydrat (E 330)
dikaliumhydrofosfat
magnesiumsulfatheptahydrat
järn ammoniumcitrat
glycerin (E 422)
ammoniumhydroxid (E 527)
zinkformat

6.2 Inkompatibiliteter

OncoTICE är inkompatibelt med hypotoniska och hypertoniska lösningar. OncoTICE skall endast blandas med fysiologisk koksaltlösning såsom det beskrivits i avsnitt 6.6. Ytterligare undersökningar för att utreda inkompatibiliteter har inte utförts.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten av OncoTICE är ett år förutsatt att det förvaras enligt de anvisningar som beskrivits i avsnitt 6.4 "Särskilda förvaringsanvisningar". Datumet som är angivet på förpackningen och etiketten av injektionsflaskorna är det sista användningsdatumet. Ända till detta datum kan OncoTICE användas.

Inga konserveringsmedel har tillsatts i preparatet.

Den färdigberedda produktens användningstid är 2 timmar när den förvaras i +2 °C - +8 °C skyddad mot ljus. Ur mikrobiologisk synpunkt skall produkten användas genast efter att den färdigställts om inte risken för mikrobiologisk kontamination kan uteslutas när produkten öppnas, bereds och utspäds. Om produkten inte används omedelbart har användaren ansvaret för användningstiden och förhållandena.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskorna som innehåller frystorkat OncoTICE i kylskåp (+2 °C - +8 °C) i skydd mot ljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OncoTICE är förpackad i förseglade injektionsflaskor av glas (typ I).

OncoTICE finns att få i förpackningar med 1 eller 3 injektionsflaskor; varje injektionsflaska innehåller $2-8 \times 10^8$ CFU Tice BCG.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

OncoTICE innehåller levande, försvagade mycobakterier. På grund av smittorisken skall produkten tillverkas, hanteras och förstöras på samma sätt som biologiskt riskmaterial (se avsnitt 4.4.).

Användning av nållösa hjälpmedel för slutna system bör övervägas när OncoTICE överförs från injektionsflaskan till utrustning för instillation.

Följande åtgärder skall utföras under aseptiska förhållanden:

Färdigberedning:

Tillsätt 1 ml steril, fysiologisk koksaltlösning med hjälp av steril spruta i innehållet av en OncoTICE injektionsflaska. Se till att nålen sätts in genom mitten av gummiproppen på injektionsflaskan. Låt stå orörd i några minuter.

Rulla sedan injektionsflaskan försiktigt ända tills en homogen suspension uppstår. (Varning: undvik att skaka injektionsflaskan kraftigt).

Beredning av lösningen för instillation:

Späd den erhållna suspensionen med steril, fysiologisk koksaltlösning till en slutvolym om 49 ml.

Skölj den tömda injektionsflaskan med 1 ml steril, fysiologisk koksaltlösning som också tillsätts den erhållna suspensionen för att få en slutvolym om 50 ml.

Blanda suspensionen noggrant. Suspensionen är nu klar för användning och den innehåller totalt cirka $2-8 \times 10^8$ CFU Tice BCG.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10438

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.3.1990

Datum för den senaste förnyelsen: 24.2.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.11.2018