RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OncoTICE polvere per sospensione per uso endovescicale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 2 ml di polvere contiene 2-8 x 10^8 Unità Formanti Colonie (CFU) di Bacillo di Calmette-Guerin (BCG), ceppo TICE.
Dopo ricostituzione con 50 ml di soluzione salina, la sospensione contiene 0.4-1.6 x 10^7 CFU/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione per uso endovescicale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

OncoTICE è usato come trattamento del carcinoma in situ (CIS) della vescica a cellule uroteliali piatte e come trattamento coadiuvante dopo Resezione Trans-Uretrale (TUR) di un carcinoma primario, o recidiva di carcinoma papillare superficiale della vescica a cellule uroteliali stadio T_A (grado 2 o 3) o T_1 (grado 1, 2 o 3).
OncoTICE è consigliato solamente nei tumori papillari allo stadio T_A grado 1, quando si suppone che vi sia un alto rischio di ripresa del tumore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Il contenuto di un flaconcino di OncoTICE, ricostituito e diluito, deve essere instillato nella vescica.

- *Trattamento di induzione*

Un'instillazione settimanale di OncoTICE durante le prime 6 settimane.
Quando è usato come terapia coadiuvante dopo TUR del carcinoma delle cellule superficiali uroteliali della vescica (vedere paragrafo 4.1), il trattamento con OncoTICE deve essere iniziato fra il 10° e 15° giorno dopo TUR.
Il trattamento non deve essere iniziato fino a quando le lesioni della mucosa conseguenti alla TUR non sono guarite.

- *Trattamento di mantenimento*

Il trattamento di mantenimento è indicato in tutti i pazienti e consiste in instillazioni settimanali di OncoTICE per tre settimane consecutive al terzo, sesto e dodicesimo mese dopo l'inizio del trattamento.
La necessità di un trattamento di mantenimento ogni 6 mesi oltre il primo anno di terapia deve essere valutata sulla base della classificazione del tumore e della risposta clinica.

Modo di somministrazione
La ricostituzione, la preparazione e la somministrazione della sospensione di OncoTICE per instillazione devono essere eseguite in condizioni asettiche.
- Inserire un catetere nella vescica, attraverso l'uretra, e consentirne il completo svuotamento.
- La sospensione da 50 ml di OncoTICE viene instillata nella vescica attraverso il catetere, per gravità (cioè attraverso un flusso naturale privo di forza o pressione aggiunta).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/12/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Dopo l'instillazione, rimuovere il catetere.

La sospensione di OncoTICE instillata deve essere trattenuta nella vescica per un periodo di 2 ore. Durante questo periodo, assicurarsi che la sospensione di OncoTICE instillata stia sufficientemente a contatto con tutta la mucosa della vescica. Pertanto il paziente non deve essere immobilizzato; nel caso in cui il paziente sia costretto a letto, girarlo da supino a disteso sul ventre, e viceversa, ogni 15 minuti. Dopo che la sospensione di OncoTICE è stata trattenuta in vescica per 2 ore, il paziente deve svuotare la vescica della sospensione instillata, in posizione seduta.
Dopo il trattamento, il paziente deve svuotare la vescica in posizione seduta nelle sei ore successive, versando 2 tazze di candeggina per uso domestico nel water, prima di far scorrere l'acqua. Lasciare a contatto candeggina e urine per 15 minuti prima di far scorrere l'acqua.

NOTA: il paziente non deve ingerire alcun liquido durante un periodo che inizia 4 ore prima dell'instillazione, fino a che la vescica non viene svuotata (cioè 2 ore dopo l'instillazione).

Per la preparazione della sospensione di OncoTICE vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al BCG o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezioni del tratto urinario. In questi casi la terapia con OncoTICE dovrebbe essere interrotta fino a quando la coltura batterica urinaria non diventa negativa e la terapia con antibiotici e/o antisettici urinari è terminata.
- Grave ematuria; in questi casi la terapia con OncoTICE deve essere interrotta o posticipata fin quando l'ematuria non sia stata trattata con successo o risolta.
- Evidenza clinica di infezione attiva da tubercolosi. La tubercolosi attiva dovrebbe essere esclusa nei pazienti che sono positivi al test di Mantoux (PPD) prima di iniziare il trattamento con OncoTICE (vedere anche paragrafo 4.4).
- Trattamento con medicinali anti-tubercolari quali streptomicina, acido para-amino-salicilico (PAS), isoniazide (INH), rifampicina ed etambutolo.
- Risposta immunitaria diminuita, indipendentemente dal fatto che quest'alterazione sia congenita o causata da malattia, farmaci o altra terapia.
- Positività sierologica all'HIV.
- Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima della prima instillazione di OncoTICE, si deve eseguire un test alla tubercolina (test di Mantoux). Nel caso che questo test sia positivo, l'instillazione endovescicale di OncoTICE è controindicata solo se vi è un'ulteriore evidenza clinica di un'infezione tubercolotica attiva.
La cateterizzazione traumatica o altre lesioni dell'uretra o della mucosa vescicale possono dar luogo ad un'infezione sistemica da BCG. In tali pazienti si dovrebbe ritardare la somministrazione di OncoTICE fino a che non sia guarito il danno alla mucosa.
In pazienti a rischio per infezione HIV, si raccomanda di eseguire uno screening appropriato prima di iniziare la terapia.
Dopo ogni trattamento endovescicale i pazienti devono essere controllati, per la presenza di sintomi di infezione da BCG sistemica e segni di tossicità.
OncoTICE è per esclusivo uso endovescicale e non deve essere somministrato per via endovenosa, sottocutanea né intramuscolare.
Nel rispetto del partner, si raccomanda di astenersi dall'avere rapporti sessuali nella prima settimana dopo l'instillazione di OncoTICE, o di usare il profilattico.
L'impiego di OncoTICE può sensibilizzare i pazienti alla tubercolina, con positivizzazione alla PPD.
Lo spargimento della sospensione di OncoTICE può causare contaminazione con Tice BCG. Qualora si fosse dispersa della sospensione OncoTICE, questa deve essere pulita coprendola per almeno 10 minuti con asciugamani di carta imbevuti con disinfettanti tubercolicidi. Eliminare tutto il materiale di pulizia come rifiuto speciale.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/12/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Un'accidentale esposizione a OncoTice potrebbe verificarsi per auto-inoculazione, per contatto dermico attraverso ferite aperte o per inalazione o ingestione della sospensione di OncoTICE. Il contatto con OncoTice non dovrebbe produrre significative reazioni in soggetti sani. Tuttavia, in caso di sospetta, accidentale auto-inoculazione, si consiglia di effettuare un test di Mantoux (PPD) dopo l'incidente e sei settimane più tardi per valutare una conversione del test stesso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

OncoTICE (ceppo TICE del BCG) è sensibile alla maggior parte degli antibiotici ed in particolare a medicinali anti-tubercolari usati routinariamente, quali streptomicina, acido para-amino-salicilico (PAS), isoniazide (INH), rifampicina ed etambutolo.
Pertanto l'attività anti-tumorale di OncoTICE può essere influenzata da una concomitante terapia con antibiotici. Se il paziente è in trattamento con un antibiotico, si raccomanda di posticipare l'instillazione endovescicale dopo la conclusione del trattamento con antibiotici (vedere anche paragrafo 4.3).
Medicinali immunosoppressori e/o medicinali che deprimono il midollo osseo e/o radiazioni possono interferire sull'evoluzione della risposta immune e, di conseguenza, sull'efficacia antitumorale; essi pertanto non devono essere usati in combinazione con OncoTICE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'instillazione di OncoTICE per il trattamento del carcinoma della vescica è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

OncoTICE non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La tossicità e gli effetti collaterali di OncoTICE sembrano essere direttamente correlati al numero complessivo di CFU di BCG somministrate con le varie instillazioni.
Circa il 90% dei pazienti manifesta sintomi irritativi locali a carico della vescica. Molto frequentemente sono state riportate pollachiuria e disuria. La cistite e le reazioni infiammatorie tipiche (granulomi) che si verificano nella mucosa della vescica in seguito ad instillazioni di BCG, e che provocano questi sintomi, possono costituire una parte essenziale dell'attività antitumorale del BCG. Nella maggior parte dei casi, i sintomi scompaiono entro 2 giorni dopo l'instillazione e la cistite non richiede trattamento. Durante il trattamento di mantenimento con BCG, i sintomi di cistite possono essere più pronunciati e duraturi. In questi casi, quando è presente una sintomatologia grave, possono essere somministrati isoniazide (300 mg/die) e analgesici, fino alla scomparsa dei sintomi.
Sono stati comunemente osservati anche malessere, rialzo termico lieve-medio e/o sintomi simil-influenzali (febbre, brividi, malessere e mialgia) che possono accompagnare le tossicità localizzate e irritative, che spesso riflettono le reazioni di ipersensibilità e che possono essere trattate in modo sintomatico. Questi sintomi compaiono in genere entro 4 ore dopo l'instillazione e durano per 24-48 ore. La febbre superiore ai 39°C si risolve generalmente entro 24-48 ore quando trattata con antipiretici (preferibilmente con paracetamolo) e liquidi. Spesso, tuttavia, non è possibile distinguere queste semplici reazioni febbrili da un'incipiente infezione sistemica da BCG e in tal caso può essere indicato il trattamento anti-tubercolare.
Una febbre oltre i 39°C che non si risolve nel giro di 12 ore nonostante la terapia antipiretica, deve essere considerata un'infezione sistemica da BCG, che richiede conferma diagnostica clinica ed adeguato trattamento.
Le infezioni sistemiche da BCG possono essere dovute a cateterizzazione traumatica, perforazione della vescica o instillazione precoce di BCG dopo TUR estensivo del carcinoma superficiale della vescica. Queste infezioni sistemiche possono manifestarsi con polmonite, epatite, citopenia, aneurisma infettivo e/o sepsi dopo un periodo di febbre e malessere durante il quale i sintomi aumentano progressivamente. I pazienti con sintomi di infezione sistemica da BCG indotta dalla terapia dovrebbero essere adeguatamente trattati con medicinali antitubercolari secondo lo schema di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/12/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

trattamento usato per le infezioni da tubercolosi. In questi casi è controindicato un ulteriore trattamento con Tice BCG.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati durante la sorveglianza post-marketing e classificati in base alla loro frequenza in: molto comune (>1/10); comune (>1/100, <1/10); non comune (>1/1.000, <1/100); raro (>1/10.000,<1/1.000); molto raro (<1/10.000).

Frequenza	**Classe MEDdra**	**Termini preferiti**
Molto comune (>1/10)	- Alterazioni renali e delle vie urinarie - Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	- Cistite, disuria, pollachiuria, ematuria - Sintomi simil-influenzali, febbre, malessere, stanchezza
Comune (>1/100, <1/10)	- Infezioni e infestazioni - Alterazioni del sangue e sistema linfatico - Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino - Alterazioni dell'apparato gastrointestinale - Alterazioni dell'apparato muscolo-scheletrico e tessuto connettivo - Alterazioni renali e delle vie urinarie - Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	- Infezione del tratto urinario - Anemia - Polmonite - Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea - Artralgia, artrite, mialgia - Incontinenza urinaria, urgenza di minzione, test urine anormale - Brividi
Non comune (>1/1.000, <1/100)	- Infezioni e infestazioni - Alterazioni del sangue e sistema linfatico - Alterazioni del sistema epatobiliare - Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo - Alterazioni renali e delle vie urinarie - Indagini diagnostiche	- Infezioni tubercolari (1) - Pancitopenia, trombocitopenia - Epatite - Rash, eruzione ed esantemi NEC (1) - Contrattura della vescica, piuria, ritenzione urinaria, ostruzione ureterica - Aumento degli enzimi epatici
Raro (>1/10.000, <1/1.000)	- Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino - Disordini del sistema riproduttivo e della mammella	- Tosse - Epididimite
Molto raro (<1/10.000)	- Infezioni e infestazioni - Alterazioni del sangue e sistema linfatico - Alterazioni del metabolismo e della nutrizione - Disturbi psichiatrici - Alterazioni del sistema nervoso	- Faringite, orchite, sindrome di Reiter, Lupus volgare - Linfoadenopatia - Anoressia - Confusione - Vertigini, disestesia (3), iperestesia (3), parestesia, sonnolenza, mal di testa,

Documento reso disponibile da AIFA il 25/12/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		ipertonia, nevralgia (3)
	- Disturbi oculari	- Congiuntivite
	- Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare	- Vertigini (3)
	- Alterazioni del sistema vascolare	- Ipotensione
	- Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	- Bronchite, dispnea, rinite
	- Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	- Dispepsia (3), flatulenza (3)
	- Alterazioni della cute e del tessuto sotto-cutaneo	- Alopecia, aumentata sudorazione
	- Alterazioni dell'apparato muscolo-scheletrico e tessuto connettivo	- Dolore alla schiena
	- Alterazioni renali e delle vie urinarie	- Insufficienza renale acuta
	- Disordini del sistema riproduttivo e della mammella	- Balanopostite, prostatite, fastidio vulvovaginale (3)
	- Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	- Dolore toracico, edema periferico, lesioni granulomatose (2)
	- Indagini diagnostiche	- Aumento dell'antigene prostatico specifico, diminuzione di peso

NEC Non altrimenti classificato
1 Termine di livello alto
2 Lesioni granulomatose non altrimenti specificate sono state osservate in vari organi incluso aorta, vescica, epididimo, tratto gastrointestinale, rene, fegato, polmoni, linfonodi, peritoneo, prostata.
3 Sono stati osservati casi isolati durante la sorveglianza post marketing.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio si verifica quando viene somministrato per instillazione più di un flaconcino di OncoTICE.
In caso di sovradosaggio, il paziente dovrebbe essere seguito attentamente per i segni e sintomi di infezione sistemica da BCG e, se necessario, trattato con medicinali anti-tubercolari.

5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

OncoTICE è una sostanza immunostimolante (Codice ATC: L03AX03), costituita da bacilli attenuati di *Mycobacterium bovis*, preparati a partire da una coltura di Bacillo di Calmette-Guerin (BCG), ceppo TICE.
OncoTICE possiede attività antitumorale, ma l'esatto meccanismo d'azione non è noto. Dati ottenuti dagli studi condotti suggeriscono che abbia luogo una risposta immune attiva non specifica. BCG provoca una risposta infiammatoria locale che coinvolge diverse cellule immunitarie, come i macrofagi, le cellule killer naturali e le cellule a T.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/12/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È noto che il TICE BCG può legarsi in maniera specifica alla fibronectina nella parete vescicale. Comunque, la maggior parte di OncoTICE instillato viene escreta con le prime urine eliminate due ore dopo l'instillazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati evidenziati risultati di rilievo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, asparagina, acido citrico (E330), fosfato potassico (dibasico), solfato di magnesio, citrato ferrico di ammonio, glicerina (E422), idrossido di ammonio (E527), formato di zinco.

6.2 Incompatibilità

OncoTICE non è compatibile con soluzioni ipo - ed ipertoniche. OncoTICE deve essere mescolato solo con soluzione fisiologica, come descritto al paragrafo 6.6. Non sono stati condotti altri studi di incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

1 anno.
La sospensione pronta per l'uso può essere conservata al massimo per 2 ore a 2°-8°C e al riparo dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione del prodotto escluda il rischio di una contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se questo non è possibile, le condizioni ed i tempi di conservazione sono sotto la responsabilità del medico.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

OncoTICE è confezionato in flaconcini di vetro tipo I con tappo. OncoTICE polvere per sospensione per uso endovescicale, 3 flaconcini, ciascuno contenente 2-8 x 10^8 CFU di Tice BCG.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

OncoTICE contiene micobatteri attenuati vivi. A causa del potenziale rischio di trasmissione, esso deve essere preparato, manipolato ed eliminato come materiale a rischio (rifiuto speciale) (vedere paragrafo 4.4).
Eseguire le seguenti procedure in condizioni di asepsi:

Ricostituzione
Con una siringa sterile aggiungere al contenuto di un flaconcino di OncoTICE 1 ml di soluzione fisiologica sterile. Assicurarsi che l'ago sia inserito attraverso il centro del tappo di gomma del flaconcino. Lasciare riposare per pochi minuti.
Agitare poi delicatamente in modo da ottenere una sospensione omogenea.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/12/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Avvertenza: evitare un'agitazione vigorosa.

Preparazione della soluzione per l'instillazione
Trasferire la sospensione ricostituita dal flaconcino ad un contenitore separato, sterile, da 50 ml e diluire con soluzione fisiologica sterile fino ad un volume di 49 ml. Sciacquare il flaconcino vuoto con 1 ml di soluzione fisiologica sterile e aggiungere il liquido di lavaggio alla sospensione ricostituita per ottenere un volume finale di 50 ml. Mescolare con accuratezza la sospensione. La sospensione è ora pronta per l'uso.

Modo di somministrazione
Inserire un catetere nella vescica, attraverso l'uretra, e consentirne il completo svuotamento. La sospensione da 50 ml di OncoTICE viene instillata nella vescica attraverso il catetere, per gravità (cioè attraverso un flusso naturale privo di forza o pressione aggiunta). Dopo l'instillazione della sospensione di OncoTICE, rimuovere il catetere (vedere paragrafo 4.2).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss (Paesi Bassi)

Rappresentante per l'Italia
MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OncoTICE, 3 flaconcini da 2 ml A.I.C. N° 028346029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 novembre 1995
Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/12/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).