

## **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  $2-8 \times 10^8$  Unità Formanti Colonie (UFC) di Bacillo di Calmette-Guerin (BCG), ceppo TICE.

Dopo ricostituzione con 50 mL di soluzione salina, la sospensione contiene  $0,4-1,6 \times 10^7$  UFC/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 transuretrale (TUR) di un carcinoma primario, o recidiva di carcinoma papillare superficiale della vescica a cellule uroteliali stadio T<sub>A</sub> (grado 2 o 3) o T<sub>1</sub> (grado 1, 2 o 3).

OncoTICE è consigliato esclusivamente nei tumori papillari allo stadio T<sub>A</sub> 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 tra il Giorno 10 e il Giorno 15 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).
- 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 ipoclorito di sodio per uso domestico nel water, prima di far scorrere l'acqua. Lasciare a contatto ipoclorito di sodio 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 delle vie urinarie. In questi casi la terapia con OncoTICE deve 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 deve 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 streptomina, acido para-amino-salicilico (PAS), isoniazide (INH), rifampicina ed etambutolo.
- Risposta immunitaria diminuita, indipendentemente dal fatto che questa compromissione 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 in cui questo test sia positivo, l'instillazione endovesicale 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 deve ritardare la somministrazione di OncoTICE fino a che non sia guarito il danno alla mucosa (vedere paragrafo 4.8).
- In pazienti a rischio per infezione HIV, si raccomanda di eseguire uno screening appropriato prima di iniziare la terapia.
- Dopo ogni trattamento endovesicale i pazienti devono essere controllati, per la presenza di sintomi di infezione da BCG sistemica e segni di tossicità.
- OncoTICE è ad esclusivo uso endovesicale e non deve essere somministrato per via endovenosa, sottocutanea o 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'uso 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 tubercolocidi. Smaltire tutto il materiale di pulizia come rifiuto speciale.

- Un'accidentale esposizione a OncoTice può 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 6 settimane più tardi per valutare una conversione del test stesso.
- Dopo ogni trattamento endovescicale, i pazienti devono essere monitorati per la presenza di sintomi di infezione sistemica da BCG e segni di tossicità. Il paziente deve essere informato della possibilità di una riacutizzazione tardiva di infezioni da BCG. Dopo l'ultima dose i sintomi possono essere ritardati di mesi o anni e i pazienti devono essere istruiti a richiedere assistenza sanitaria qualora si manifestino sintomi come febbre e calo ponderale di origine sconosciuta.

#### **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 abitualmente, quali streptomina, 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 e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La tossicità e gli effetti collaterali di OncoTICE sembrano essere direttamente correlati al numero complessivo di UFC 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 (granuloma) 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.

**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); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).**

Frequenza	Classe MEDdra	Termini preferiti
Molto comune	Patologie renali e urinarie	Cistite, disuria, pollachiuria, ematuria
	Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sintomi simil-influenzali, febbre, malessere, stanchezza
Comune	Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie urinarie
	Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia
	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite
	Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea
	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, artrite, mialgia
	Patologie renali e urinarie	Incontinenza urinaria, urgenza della minzione, esame delle urine anormale
	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brividi
Non comune	Infezioni ed infestazioni	Infezione da bacillo di Calmette-Guerin disseminata (infezioni tubercolari <sup>1</sup> ) anche con insorgenza ritardata <sup>5</sup>
	Patologie del sistema emolinfopoietico	Pancitopenia, trombocitopenia
	Patologie epatobiliari	Epatite
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Irritazioni, eruzioni e esantemi NCA <sup>1</sup>
	Patologie renali e urinarie	Restringimento vescicale, piuria, ritenzione di urina, ostruzione dell'uretere
	Esami diagnostici	Enzimi epatici aumentati
Raro	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse
	Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Epididimite
Molto raro	Infezioni ed infestazioni	Faringite, orchite, sindrome di Reiter, Lupus vulgaris
	Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia
	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia
	Disturbi psichiatrici	Stato confusionale

	Patologie del sistema nervoso	Capogiro, disestesia <sup>3</sup> , iperestesia <sup>3</sup> , parestesia, sonnolenza, cefalea, ipertonìa, nevralgia <sup>3</sup>
	Patologie dell'occhio	Congiuntivite
	Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine <sup>3</sup>
	Patologie vascolari	Ipotensione
	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite, dispnea, rinite
	Patologie gastrointestinali	Dispepsia <sup>3</sup> , flatulenza <sup>3</sup>
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, iperidrosi
	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale
	Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta
	Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Balanopostite, prostatite, fastidio vulvovaginale <sup>3</sup>
	Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico, edema periferico, granuloma <sup>2</sup>
	Esami diagnostici	Antigene prostatico-specifico aumentato, peso diminuito
Non nota	Patologie dell'occhio	Endoftalmite infettiva
	Patologie vascolari	Vasculite <sup>3,4</sup>

NCA Non classificati altrove

<sup>1</sup>Termine di Alto Livello invece di Termine Preferito

<sup>2</sup>Granuloma NAS (non altrimenti specificato) è stato osservato in vari organi inclusi aorta, vescica, epididimo, tratto gastrointestinale, rene, fegato, polmoni, linfonodi, peritoneo, prostata

<sup>3</sup>Sono stati osservati solo casi isolati durante la sorveglianza post marketing

<sup>4</sup>L'infezione da BCG che si è manifestata come vasculite, compreso il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, è stata osservata nella sorveglianza post marketing

<sup>5</sup>Descritto ulteriormente di seguito al paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Le infezioni sistemiche da BCG possono essere dovute a cateterizzazione traumatica, perforazione della vescica o instillazione precoce di BCG dopo TUR estensiva di un carcinoma superficiale della vescica. Queste infezioni sistemiche possono inizialmente manifestarsi con polmonite, epatite, citopenia, aneurisma infettivo, vasculite, endoftalmite infettiva e/o sepsi, spesso dopo un periodo di febbre e malessere durante il quale i sintomi aumentano progressivamente. I sintomi di infezioni sistemiche possono anche essere ritardati di mesi o anni dopo l'ultima dose e i pazienti devono essere istruiti a richiedere assistenza sanitaria qualora si manifestino sintomi come febbre e calo ponderale di origine sconosciuta. I pazienti con sintomi di infezione sistemica da BCG indotta dalla terapia devono essere adeguatamente trattati con medicinali antitubercolari secondo lo schema di trattamento usato per le infezioni da tubercolosi. In questi casi è controindicato un ulteriore trattamento con Tice BCG (vedere paragrafo 4.4).

#### 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: <https://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 deve essere seguito attentamente in particolare per i segni di infezione sistemica da BCG e, se necessario, trattato con medicinali anti-tubercolari.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Trattamento per tumori della vescica, effetto locale, codice ATC: L03AX03

OncoTICE è un immunostimolante, costituito 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. Gli studi clinici suggeriscono che abbia luogo una risposta immunitaria attiva non specifica. BCG provoca una risposta infiammatoria locale che coinvolge diverse cellule immunitarie, come i macrofagi, le cellule natural killer e le cellule T.

### **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 2 ore dopo l'instillazione.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati osservati effetti di rilevanza clinica.

## **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 endovesicale, 3 flaconcini, ciascuno contenente  $2-8 \times 10^8$  UFC 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 e smaltito come materiale a rischio (rifiuto speciale) (vedere paragrafo 4.4).

Eeguire 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.

*Avvertenza: evitare un'agitazione vigorosa.*

##### **Preparazione della sospensione 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**

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: 19 dicembre 1995  
Data del rinnovo più recente: 02 ottobre 2012

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2022