1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OncoTICE, poudre pour solution intravésicale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

OncoTICE est une préparation lyophilisée contenant des bacilles Mycobacterium bovis atténués, préparés à partir d'une culture de bacilles de Calmette-Guérin (BCG).
L'OncoTICE lyophilisé est présenté en flacons en verre contenant chacun 2-8 x 10^8 unités formant colonies (UFC). Après reconstitution dans 50 ml de solution saline physiologique, la suspension contient 0,4-1,6 x 10^7 UFC/ml.

Excipient(s) à effet notoire :
OncoTICE contient 150 mg de Lactose
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution intravésicale.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

OncoTICE est destiné au traitement du carcinome in situ (CIS) plan de l'urothélium de la vessie et au traitement adjuvant après résection transurétrale (TUR) d'un carcinome papillaire superficiel primaire de l'urothélium de la vessie de stade T_A (grade 2 ou 3) ou T_1 (grade 1, 2 ou 3) ou d'une récidive de ces tumeurs. OncoTICE n'est recommandé pour les tumeurs papillaires de stade T_A de grade 1 que lorsqu'il y a un risque important de récidive de la tumeur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour les instructions concernant la préparation de la suspension avant l'administration d'OncoTICE, (reconstitution et dilution), voir rubrique 6.6.
Posologie

Par instillation, on introduit dans la vessie une suspension préparée à partir du contenu d'un seul flacon d'OncoTICE.

Traitement d'induction

Une instillation d'OncoTICE par semaine pendant les 6 premières semaines.

Si OncoTICE est utilisé comme traitement adjuvant après TUR d'un carcinome superficiel de l'urothélium de la vessie (voir "Indications thérapeutiques"), le traitement par OncoTICE doit être instauré dans les 10 à 15 jours qui suivent la réalisation de la TUR. Le traitement ne doit pas être instauré avant que les lésions de la muqueuse après TUR ne soient cicatrisées.

Traitement d'entretien

Un traitement d'entretien est indiqué pour tous les patients et comprend une instillation d'OncoTICE par semaine pendant trois semaines consécutives pendant le 3ème, le 6ème, et le 12ème mois après le

début du traitement. La nécessité d'un traitement d'entretien tous les 6 mois après la première année de traitement doit être évaluée sur base de la classification de la tumeur et de l'évaluation clinique.

Mode d'administration

Insérez un cathéter via l'urètre dans la vessie et videz complètement la vessie. Raccordez le récipient stérile avec la suspension OncoTICE de 50 ml au cathéter et instillez-la dans la vessie par écoulement gravitaire (c.-à-d. flux naturel sans force ni ajout de pression). Après instillation de la suspension OncoTICE, retirez le cathéter. La suspension d'OncoTICE instillée doit séjourner dans la vessie pendant 2 heures. Pendant cette période, il faut veiller à ce que la suspension d'OncoTICE reste suffisamment en contact avec toute la surface de la muqueuse vésicale. Le patient ne doit dès lors pas être immobilisé et, dans le cas d'un patient alité, il convient de le faire passer tous les quarts d'heure du décubitus dorsal au décubitus ventral et inversement.
Après que la suspension d'OncoTICE ait séjourné 2 heures dans la vessie, le patient se vide la vessie en position assise. Pendant les 6 heures qui suivent le traitement, la vessie doit être vidée en position assise et 2 tasses d'eau de Javel doivent être ajoutées à l'urine dans la toilette avant de tirer la chasse d'eau. L'eau de Javel et l'urine doivent rester 15 minutes dans la toilette avant de tirer la chasse d'eau.

Remarque:

Le patient ne peut pas absorber de liquide à partir de 4 heures avant l'instillation vésicale et jusqu'à ce que la vessie puisse être vidée (c'est-à-dire 2 heures après l'instillation).

4.3 Contre-indications

- Infections des voies urinaires. Dans ce cas, le traitement par OncoTICE doit être arrêté jusqu'à de que les résultats des cultures d'urine soient négatifs et que l'on ait arrêté le traitement par antibiotiques et/ou antiseptiques urinaires.
- Hématurie macroscopique. Dans ce cas, le traitement par OncoTICE doit être arrêté ou différé jusqu'à ce que l'hématurie ait été traitée avec succès ou ait disparu.
- Indices cliniques de l'existence d'une tuberculose active. Chez les patients qui sont PPD (Purified Protein Derivative)-positifs, une tuberculose active doit être exclue avant de commencer le traitement par OncoTICE.
- Traitement par médicaments antituberculeux tels que la streptomycine, l'acide para-aminosalicylique (PAS), l'isoniazide (INH), la rifampicine et l'éthambutol.
- Troubles du système immunitaire, que ces troubles soient congénitaux ou aient été acquis du fait de maladies ou de médicaments ou d'autres traitements.
- Sérologie positive pour le VIH.
- Grossesse et lactation.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Il faut pratiquer un test à la tuberculine avant d'administrer la première instillation d'OncoTICE. Si ce test est positif, l'instillation intravésicale d'OncoTICE n'est contre-indiquée que s'il existe des indices médicaux supplémentaires de l'existence d'une tuberculose active.
- Un cathétérisme traumatique et d'autres lésions de l'urètre ou de la muqueuse vésicale augmentent le risque d'infection systémique par le BCG. Il est conseillé, chez ces patients, de retarder l'instillation d'OncoTICE jusqu'à ce que la lésion de la muqueuse soit guérie.
- Chez les patients présentant des facteurs de risque d'infection par le VIH, il est recommandé de réaliser des tests adéquats du VIH avant de commencer le traitement.
- Après chaque traitement intravésical, il convient de contrôler les patients en recherchant des symptômes d'infection systémique par le BCG et des signes de toxicité.
- OncoTICE ne peut pas être administré par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire.

- Pour protéger le ou la partenaire, il est déconseillé d'avoir des relations sexuelles au cours de la première semaine qui suit l'instillation d'OncoTICE, ou il est recommandé d'utiliser un préservatif.
- L'utilisation d'OncoTICE peut sensibiliser les patients à la tuberculine ce qui provoque une réaction positive à la PPD.
- La reconstitution, la préparation et l'administration de la suspension d'OncoTICE doivent se faire dans des conditions d'asepsie.
- Le fait de renverser de la suspension d'OncoTICE peut provoquer une contamination par la souche Tice du BCG. La suspension d'OncoTICE renversée doit être recouverte pendant au moins 10 minutes de serviettes en papier imbibées d'un désinfectant antituberculeux. Tous les déchets doivent être traités comme du matériel biologiquement dangereux.
- Une exposition accidentelle à la souche Tice du BCG peut avoir lieu à la suite d'une auto-inoculation, par exposition du derme au niveau d'une plaie ouverte ou par inhalation ou ingestion de suspension d'OncoTICE. L'exposition à la souche Tice du BCG ne se traduit pas nécessairement par un effet préjudiciable significatif sur la santé des sujets sains. Néanmoins, en cas de suspicion d'exposition accidentelle à la souche Tice du BCG, il est conseillé de réaliser un test cutané à la PPD au moment de l'accident et six semaines plus tard, afin de détecter une conversion du test cutané.
- Après chaque traitement intravésical, les patients doivent être surveillés afin de détecter la présence de symptômes d'infection systémique par le BCG et de signes de toxicité. Le patient doit être informé de la possibilité de poussées tardives de l'infection par le BCG. Les symptômes peuvent être retardés de plusieurs mois à plusieurs années après la dernière dose et les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas de symptômes tels que de la fièvre et une perte de poids d'origine inconnue.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

OncoTICE est sensible à la plupart des antibiotiques, en particulier aux antituberculeux habituels tels que la streptomycine, l'acide para-aminosalicylique (PAS), l'isoniazide (INH), la rifampicine et l'éthambutol. Dès lors, il est possible que l'activité antitumorale d'OncoTICE soit influencée par les antibiotiques. Lorsqu'un patient est traité par antibiotique, il est conseillé de retarder l'instillation intravésicale ou de l'arrêter jusqu'à la fin du traitement antibiotique (voir également "Contre-indications").
Les immunosuppresseurs et/ou les dépresseurs de la moelle osseuse et/ou les radiations peuvent influencer le développement de la réponse immunitaire et donc également l'efficacité antitumorale ; dès lors, ils ne doivent pas être utilisés en combinaison avec OncoTICE.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'instillation d'OncoTICE pour le traitement du carcinome vésical est contre-indiquée pendant la grossesse et la lactation (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur base du profil pharmacodynamique d'OncoTICE, on considère que le produit n'influencera pas l'aptitude à conduite un véhicule et la capacité d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets secondaires de l'instillation intravésicale d'OncoTICE sont généralement légers et transitoires.
La toxicité et les effets secondaires semblent dépendre directement du nombre cumulé d'UFC de BCG qui ont été administrées sur l'ensemble des instillations.

Environ 90% des patients développent des symptômes d'irritation locale au niveau de la vessie. Une pollakiurie et une dysurie sont très fréquemment rapportées.
La cystite et les réactions inflammatoires typiques (granulomes) qui se produisent dans la muqueuse de la vessie après instillation de BCG et qui induisent ces symptômes, peuvent constituer un élément essentiel de l'activité antitumorale du BCG. Dans la plupart des cas, les symptômes disparaissent dans les deux jours qui suivent l'instillation et la cystite ne nécessite aucun traitement. Pendant le traitement d'entretien par BCG, les symptômes de cystite peuvent être plus prononcés et persister plus longtemps. S'il se produit des symptômes sévères, on peut administrer de l'isoniazide (300 mg/jour) et des analgésiques jusqu'à ce que les symptômes aient disparu.

Tableau 1. Effets secondaires rapportés pendant la surveillance post-marketing

Fréquence	Système Organe Classe	Termes Préférés
Très souvent (>1/10)	Affections du rein et des voies urinaires	Cystite, dysurie, pollakiurie, hématurie
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Symptômes grippaux, fièvre, malaise, fatigue
Souvent (>1/100, <1/10)	Infections et infestations	Infection urinaire
	Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie inflammatoire
	Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, arthrite, myalgie
	Affections du rein et des voies urinaires	Incontinence, miction impérieuse, analyse d'urine anormale
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons fébriles
Parfois (>1/1.000, <1/100)	Infections et infestations	Infection disséminée par le bacille de Calmette-Guérin, (infections tuberculeuses) y compris avec un début tardif [5]
	Affections hématologiques et du système lymphatique	Pancytopénie, thrombocytopénie
	Affections hépato-biliaires	Hépatite
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée et exanthème NCA[1]
	Affections du rein et des voies urinaires	Contraction vésicale, pyurie, rétention urinaire, obstruction urétrale
	Investigations	Augmentation des enzymes hépatiques
Rarement (>1/10.000, <1/1.000)	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux
	Affections des organes de reproduction et du sein	Epididymite
Très rarement (<1/10.000)	Infections et infestations	Pharyngite, orchite, syndrome de Reiter, Lupus vulgaris
	Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie
	Affections psychiatriques	Confusion

	Affections du système nerveux	Vertiges, dysesthésie[3], hyperesthésie[3], paresthésies, somnolence, céphalées, hypertonie, névralgies[3]
	Affections oculaires	Conjonctivite
	Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertigo[3]
	Affections vasculaires	Hypotension
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchite, dyspnée, rhinite
	Affections gastro-intestinales	Dyspepsie[3], flatulence[3]
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, hyperhidrose
	Affections musculo-squelettiques et systémique	Maux de dos
	Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë
	Affections des organes de reproduction et du sein	Balano-posthite, prostatite, inconfort vulvovaginal[3]
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs thoraciques, œdème périphérique, lésions granulomateuses[2]
	Investigations	Augmentation de l'antigène spécifique de la prostate, perte de poids
Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur base des données disponibles)	Infections et infestations	Sepsis[3], anévrisme infectieux[3]
	Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité, Lymphohistiocytose hémophagocytaire[3]
	Affections oculaires	Endophtalmie infectieuse
	Affections vasculaires	Vascularite[3, 4]

NCA = non classifié ailleurs
[1] Terme de haut niveau au lieu de Terme Préféré.
[2] Des lésions granulomateuses ont été observées dans divers organes, notamment l'aorte, la vessie, l'épididyme, le tractus gastro-intestinal, les reins, le foie, les poumons, les ganglions lymphatiques, le péritoine, la prostate.
[3] Ne concerne que des cas isolés provenant de la surveillance post-marketing.
[4] Une infection par le BCG se manifestant par une vascularite, y compris avec une atteinte du système nerveux central, a été observée dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.
[5] Décrite plus en détail ci-dessous dans la rubrique "Description des effets indésirables sélectionnés".

Description des effets indésirables sélectionnés
On a également fréquemment observé un malaise, une augmentation légère à modérée de la température et/ou un syndrome grippal (fièvre, frissons fébriles, malaise et myalgies). Ces symptômes

peuvent accompagner les toxicités irritatives localisées qui reflètent souvent des réactions d'hypersensibilité et peuvent être traités de façon symptomatique. Ces symptômes apparaissent habituellement endéans les 4 heures qui suivent l'instillation et persistent de 24 à 48 heures.

Une fièvre supérieure à 39°C disparaît dans les 24 à 48 heures lorsqu'elle est traitée par antipyrétiques (de préférence du paracétamol) et administration de liquide. Cependant, il n'est souvent pas possible de distinguer ces réactions fébriles non compliquées d'une infection systémique à BCG, et un traitement par médicaments antituberculeux peut s'avérer indiqué. Une fièvre supérieure à 39°C qui persiste plus de 12 heures malgré un traitement par des antipyrétiques doit être considérée comme une infection systémique à BCG, qui doit être cliniquement confirmée et, si nécessaire traitée.

Les infections systémiques à BCG peuvent être dues à un cathétérisme traumatique, une perforation de la vessie ou l'instillation précoce d'OncoTICE après TUR élargie d'un carcinome superficiel de la vessie. Les symptômes de ces infections systémiques peuvent être une pneumopathie inflammatoire, une hépatite, une cytopénie, un anévrisme infectieux, une vascularite, une endophtalmie infectieuse, et/ou un sepsis survenant souvent après une période de fièvre et de malaise avec symptômes qui vont en s'aggravant progressivement. L'apparition d'infections systémiques peut également être différée de plusieurs mois à plusieurs années après la prise de la dernière dose et les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas de symptômes tels que de la fièvre et une perte de poids d'origine inconnue. Les patients présentant les symptômes d'une infection systémique à BCG induite par le traitement par OncoTICE doivent être traités de manière appropriée à l'aide de médicaments antituberculeux, selon les schémas thérapeutiques utilisés dans la tuberculose. Dans ce cas, la poursuite du traitement par OncoTICE est contre-indiquée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **en Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, www.afmps.be. Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be, **au Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Un surdosage se produit lorsqu'on administre plus d'un flacon d'OncoTICE par instillation. En cas de surdosage, le patient doit être mis en observation et on doit surveiller l'apparition de signes d'une infection systémique à BCG et, si nécessaire, le patient doit être traité par des médicaments antituberculeux.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres immunostimulants, Code ATC: L03AX03

OncoTICE a une activité antitumorale, mais le mécanisme d'action précis n'est pas connu. Des données provenant d'études indiquent qu'une réponse immunitaire active non spécifique a lieu. BCG réalise une réponse inflammatoire locale qui implique différentes cellules immunes telles les macrophages et les cellules "natural-killer" et T.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

On sait que la souche Tice du BCG peut se lier à la fibronectine dans la paroi vésicale. Cependant, la majeure partie de la quantité d'OncoTICE instillée sera éliminée avec la première miction 2 heures après l'instillation.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de particularités.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

lactose
asparagine
acide citrique (E330)
phosphate de potassium (dibasique)
sulfate de magnésium
citrate ammonique ferreux
glycérine (E422)
hydroxyde d'ammonium (E527)
formate de zinc

6.2 Incompatibilités

OncoTICE est incompatible avec les solutions hypotoniques et hypertoniques.
OncoTICE ne doit être mélangé qu'à une solution saline physiologique, comme cela est décrit à la rubrique 6.6. Aucune autre étude de compatibilité n'a été réalisée.

6.3 Durée de conservation

12 mois, pour autant qu'il soit conservé dans les conditions prescrites (voir "Précautions particulières pour la conservation").
La date mentionnée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon est la date de péremption ; OncoTICE peut être utilisé jusqu'à cette date.

Aucun conservateur n'a été ajouté.

La stabilité du produit reconstitué a été démontrée pendant 2 heures à 2-8°C à l'abri de la lumière. Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé directement, à moins que la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclue le risque de contamination microbienne. Si le produit n'est pas utilisé directement, les durées et les conditions de conservation du produit reconstitué sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 ºC et 8 ºC).
Protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

OncoTICE est conditionné en flacons de verre de type I.
OncoTICE est disponible en emballages de 1 flacon ou 3 flacons contenant 2-8 x 10^8 UFC de souche Tice du BCG.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

OncoTICE contient des bactéries vivantes atténuées. En raison d'un risque de transmission possible, le produit doit être préparé, traité et éliminé comme un matériel biologiquement dangereux (voir rubrique 4.4). Pour transférer OncoTICE du conditionnement primaire au matériel d'instillation, l'utilisation d'instruments de transfert à système clos sans aiguille peut être envisagée.

Les procédures suivantes doivent être exécutées dans des conditions d'asepsie :

Reconstitution
Ajouter à l'aide d'une seringue stérile 1 ml de solution saline physiologique stérile au contenu de 1 flacon d'OncoTICE. Veillez à ce que l'aiguille soit insérée au centre du bouchon en caoutchouc du flacon et laissez reposer pendant quelques minutes.

Ensuite, mélanger le contenu du flacon en faisant prudemment tourner le flacon jusqu'à obtention d'une suspension homogène (attention : éviter d'agiter fortement le flacon).

Préparation de la solution pour l'instillation
Transférer la solution reconstituée du flacon dans un récipient stérile de 50 ml, et diluer avec une solution saline physiologique stérile pour atteindre un volume de 49 ml. Rincer le flacon vide avec 1 ml supplémentaire de solution saline physiologique stérile, et ajouter le liquide de rinçage à la suspension reconstituée pour un volume final de 50 ml. Mélanger soigneusement la suspension. La solution reconstituée contient un total d'environ 5 x 10^{8} unités formant colonies (UFC) de TICE BCG.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MSD Belgium
Boulevard du Souverain 25
B-1170 Bruxelles
Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE155653
LU: 2007079368
● 0375803: 1 flacon

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : Octobre 1991
Date de dernier renouvellement : 25/06/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2025

Date d'approbation du texte : 12/2025