

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OncoTICE, poeder voor oplossing voor intravesicaal gebruik.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

OncoTICE is een gevriesdroogd preparaat dat verzwakte Mycobacterium bovis-bacillen bevat, bereid uit een cultuur van Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

Het gevriesdroogd OncoTICE wordt geleverd in glazen flacons die elk  $2-8 \times 10^8$  Colony Forming Units(CFU) bevatten. Na reconstitutie in 50 ml fysiologische zoutoplossing bevat de suspensie  $0,4-1,6 \times 10^7$  CFU/ml.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

OncoTICE bevat 150 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor intravesicaal gebruik.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

OncoTICE is bestemd voor de behandeling van vlak carcinoma in situ (CIS) van het urotheel van de blaas, en als adjuvanstherapie na transurethrale resectie (TUR) van een primair, oppervlakkig papillair carcinoom van het urotheel van de blaas stadium T<sub>A</sub> (graad 2 of 3) of T<sub>1</sub> (graad 1, 2 of 3) of van een recidief hiervan. OncoTICE wordt alleen aanbevolen voor papillaire tumoren van het stadium T<sub>A</sub> graad 1 wanneer er sprake is van een hoog risico op terugkeer van de tumor.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor de instructies betreffende de voorbereiding van de suspensie vóór toediening van OncoTICE (oplossing en verdunning), zie rubriek 6.6.

#### Dosering

Per instillatie wordt een suspensie bereid van de inhoud van één flacon OncoTICE in de urineblaas gebracht.

#### Inductiebehandeling

Een wekelijkse instillatie met OncoTICE gedurende de eerste 6 weken.

Indien OncoTICE wordt gebruikt als adjuvanstherapie na TUR van een oppervlakkig carcinoom van het urotheel van de blaas (zie "Therapeutische indicaties") dient de behandeling met OncoTICE te worden gestart binnen 10 à 15 dagen na het uitvoeren van de TUR. De behandeling dient niet gestart te worden totdat de beschadiging van de mucosa na de TUR geheeld is.

#### Onderhoudsbehandeling

Een onderhoudsbehandeling is geïndiceerd voor alle patiënten en omvat een wekelijkse instillatie met OncoTICE gedurende 3 opeenvolgende weken tijdens de 3<sup>de</sup>, 6<sup>de</sup> en 12<sup>de</sup> maand na behandelingsstart. De noodzaak van een onderhoudsbehandeling elke 6 maanden na het eerste behandelingsjaar, dient beoordeeld te worden op grond van de tumorclassificatie en de klinische evaluatie.

#### Wijze van toediening

Breng een katheter via de urinebuis in de urineblaas in en laat de urineblaas volledig leeglopen. Sluit de steriele zak met de 50 ml OncoTICE-suspensie aan op de katheter en instilleer in de urineblaas via zwaartekrachtstroming (d.w.z. normale stroming zonder kracht of extra druk). Verwijder de katheter na het toedienen van de OncoTICE-suspensie. De geïnstilleerde OncoTICE suspensie dient gedurende 2 uur in de blaas te blijven. Gedurende deze periode moet er op gelet worden dat de OncoTICE suspensie voldoende in contact blijft met de volledige oppervlakte van de blaasmucosa. De patiënt mag daarom niet geïmmobiliseerd worden en in geval van een bedlegerige patiënt dient deze om het kwartier te wisselen van rugligging in buikligging en omgekeerd.

Nadat de OncoTICE suspensie 2 uur in de blaas is gebleven, ledigt de patiënt al zittend de blaas. Gedurende 6 uur na de behandeling dient de blaas in een zittende positie geledigd te worden en moeten twee kopjes bleekwater in het toilet toegevoegd worden aan de urine alvorens door te trekken. Het bleekwater en de urine moeten 15 minuten in het toilet blijven staan voordat wordt doorgetrokken.

#### Opmerking:

De patiënt mag geen vloeistof innemen vanaf 4 uur voorafgaande aan de blaasinstillatie totdat de blaas gelegeerd mag worden (d.i. 2 uur na instillatie).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Infecties van de urinewegen. In deze gevallen dient de therapie met OncoTICE te worden gestopt, totdat de resultaten van de urinekweken negatief zijn en de therapie met antibiotica en/of urinaire antiseptica is gestopt.
- Macroscopische hematurie. In deze gevallen dient de therapie met OncoTICE te worden gestopt of uitgesteld totdat de hematurie succesvol behandeld of verdwenen is.
- Klinische aanwijzingen voor een bestaande actieve tuberculose. Actieve tuberculose dient te worden uitgesloten bij personen die Purified Protein Derivative (PPD) positief zijn voordat de behandeling met OncoTICE wordt gestart.
- Behandeling met tuberculosemiddelen zoals streptomycine, para-aminosalicylzuur (PAS), isoniazide (INH), rifampicine en ethambutol.
- Stoornissen van het immuunstelsel, ongeacht of deze stoornissen congenitaal zijn of verworven zijn door ziekten of door geneesmiddelen of andere therapieën
- Positieve Hiv-serologie.
- Zwangerschap en lactatie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

- Alvorens de eerste instillatie met OncoTICE wordt toegediend, moet een tuberculinetest worden verricht. Indien deze test positief is, is de intravesicale instillatie van OncoTICE slechts gecontra-indiceerd wanneer er bovendien bijkomende medische aanwijzingen zijn voor een bestaande actieve tuberculose.
- Traumatische katheterisatie of andere beschadigingen van de urethra of van de blaasmucosa verhogen het risico op een systemische BCG infectie. Het is aanbevolen de instillatie van OncoTICE bij deze patiënten uit te stellen totdat de beschadiging van de mucosa is genezen.
- Bij patiënten met bekende risicofactoren voor Hiv-infectie is het aanbevolen adequate Hiv-testen te verrichten alvorens de therapie te starten.
- Patiënten dienen na iedere intravesicale behandeling gecontroleerd te worden op de aanwezigheid van symptomen van systemische BCG infectie en op tekenen van toxiciteit.
- OncoTICE mag niet intraveneus, subcutaan noch intramusculair worden toegediend.
- Ter bescherming van de partner wordt geslachtsgemeenschap de eerste week na OncoTICE-instillatie ontraden ofwel het gebruik van een condoom aanbevolen.
- Het gebruik van OncoTICE kan patiënten sensibiliseren voor tuberculine, wat een positieve reactie op PPD tot gevolg heeft.
- Reconstitutie, bereiding en toediening van de OncoTICE suspensie moeten onder aseptische condities worden uitgevoerd.
- Morsen van OncoTICE suspensie kan Tice BCG contaminatie veroorzaken. Gemorste OncoTICE suspensie dient minstens 10 minuten bedekt te worden met papieren doekjes met op tuberculose gerichte desinfectantia. Alle afval dient als biologisch gevaarlijk materiaal behandeld te worden.
- Accidentele blootstelling aan Tice BCG kan plaatsvinden als gevolg van zelfinoculatie, door dermale blootstelling via een open wond, of door inhalatie of inslikken van OncoTICE suspensie. Blootstelling aan Tice BCG hoeft niet te resulteren in een significant ongunstige uitwerking op de gezondheid bij gezonde personen. Echter, in geval van vermoede accidentele blootstelling aan Tice BCG wordt aangeraden een PPD huidtest uit te voeren op het tijdstip van het ongeval en zes weken later om huidtestconversie te detecteren.
- Patiënten moeten na elke intravesicale behandeling worden gecontroleerd op de aanwezigheid van symptomen van systemische BCG-infectie en tekenen van toxiciteit. De patiënt moet bewust worden gemaakt van de mogelijkheid van een late opflakking van BCG-infecties. De symptomen kunnen maanden tot jaren na de laatste dosis op zich laten wachten en de patiënt moet worden geïnstrueerd gezondheidszorg te zoeken als zich symptomen voordoen zoals koorts en gewichtsverlies van onbekende oorsprong.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

OncoTICE is gevoelig voor de meeste antibiotica en in het bijzonder voor de gebruikelijke tuberculosemiddelen zoals streptomycine, para-aminosalicylzuur (PAS), isoniazide (INH), rifampicine en ethambutol. Daarom is het mogelijk dat de anti-tumorwerking van OncoTICE door antibiotica beïnvloed wordt. Wanneer een patiënt met een antibioticum wordt behandeld, is het aan te bevelen om de intravesicale instillatie uit te stellen of stop te zetten tot de beëindiging van de behandeling met het antibioticum (zie ook "Contra-indicaties").

Immunosuppressiva en/of beenmergsuppressiva en/of bestraling kunnen de ontwikkeling van de immuunrespons, en dus ook van de anti-tumor effectiviteit, beïnvloeden en daarom moeten deze niet in combinatie met OncoTICE gebruikt worden.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

De instillatie van OncoTICE voor de behandeling van blaascarcinoom in de zwangerschap en tijdens de lactatie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het farmacodynamische profiel van OncoTICE wordt aangenomen dat het product de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken niet zal beïnvloeden.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen van intravesicale instillatie van OncoTICE zijn in het algemeen mild en van voorbijgaande aard.

Toxiciteit en bijwerkingen blijken direct samen te hangen met het cumulatieve aantal CFU van BCG dat wordt toegediend over het totaal aantal toegediende instillaties.

Ongeveer 90% van de patiënten ontwikkelt lokale irritatiesymptomen in de blaas. Pollakisurie en dysurie worden zeer frequent gerapporteerd.

De cystitis en typische inflammatoire reacties (granuloma's), die voorkomen in de mucosa van de blaas na BCG instillatie, en welke deze symptomen veroorzaken, kunnen een essentieel onderdeel zijn van de anti-tumor activiteit van BCG. In de meeste gevallen verdwijnen de symptomen binnen twee dagen na instillatie en vereist de cystitis geen behandeling. Gedurende de onderhoudsbehandeling met BCG kunnen de symptomen van cystitis meer uitgesproken zijn en langer aanhouden. Indien er ernstige symptomen zijn, kunnen isoniazide (300 mg per dag) en analgetica worden gegeven totdat de symptomen zijn verdwenen.

**Tabel 1 Gerapporteerde bijwerkingen gedurende post-marketing surveillance**

Frequentie	Systeem Orgaanklasse	Voorkeurstermen
Zeer vaak (>1/10)	Nier- en urine­wegaandoeningen	Cystitis, dysurie, pollakisurie, hematurie
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige verschijnselen, koorts, malaise, vermoeidheid
Vaak (>1/100, <1/10)	Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie
	Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie
	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pneumonitis
	Maag­darmstelselaandoening en	Buikpijn, misselijkheid, overgeven, diarree
	Skeletspierstelsel- en bindweefsel­aandoeningen	Arthralgie, artritis, myalgie
	Nier- en urine­wegaandoeningen	Incontinentie, aandrang, abnormale urine analyse
Soms (>1/1.000, <1/100)	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koortsrillingen
	Infecties en parasitaire aandoeningen	Verspreide Bacillus Calmette-Guérin-infectie, (tuberculeuze infecties) inclusief met vertraagd begin <sup>5</sup>

	Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Pancytopenie, trombocytopenie
	Lever- en galaandoeningen	Hepatitis
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslagen en exanthenen NEG <sup>1</sup>
	Nier- en urinewegaandoeningen	Blaascontractie, pyurie, urinaire retentie, urethrale obstructie
	Onderzoeken	Verhoging van hepatische enzymen
Zelden (>1/10,000, <1/1,000)	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest
	Voortplantingsstelsels- en borstaandoeningen	Epididymitis
Zeer zelden (<1/10,000)	Infecties en parasitaire aandoeningen	Faryngitis, orchitis, Reiter's syndroom, Lupus vulgaris
	Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfadenopathie
	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia
	Psychische aandoeningen	Verwardheid
	Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, dysaesthesie <sup>3</sup> , hyperaesthesie <sup>3</sup> , paresthesie, somnolentie, hoofdpijn, hypertonie, neuralgie <sup>3</sup>
	Oogaandoeningen	Conjunctivitis
	Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo <sup>3</sup>
	Bloedvataandoeningen	Hypotensie
	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchitis, dyspnoe, rhinitis
	Maagdarmsstelselaandoening en	Dyspepsie <sup>3</sup> , flatulentie <sup>3</sup>
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, hyperhidrose
	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn
	Nier- en urinewegaandoeningen	Acute nierinsufficiëntie
	Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Balanopostitis, prostatitis, vulvovaginaal ongemak <sup>3</sup>
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Borstpijn, perifeer oedeem, granuloma <sup>2</sup>
	Onderzoeken	Prostaat specifieke antigeen verhoging, gewichtsverlies
<b>Frequentie niet bekend</b> (kan niet worden bepaald op basis van de	Infecties en infestaties	Sepsis, infectieus aneurysma

beschikbare gegevens)	Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid, Hemofagocyttaire lymfocytose <sup>3</sup>
	Oogaandoeningen	Infectieuze endoftalmitis
	Bloedvataandoeningen	Vasculitis <sup>3,4</sup>

NEG = niet elders geïdentificeerd

<sup>1</sup> High Level Term in plaats van Preferred Term

<sup>2</sup> Granuloma is waargenomen in verschillende organen, waaronder de aorta, blaas, epididymis, maagdarmsstelsel, nier, lever, longen, lymfeknopen, peritoneum, prostaat

<sup>3</sup> Betreft slechts geïsoleerde gevallen afkomstig uit post-marketing surveillance

<sup>4</sup> BCG-infectie die zich manifesteert als vasculitis, is waargenomen tijdens post-marketing surveillance. Hieronder viel ook vasculitis waarbij het centraal zenuwstelsel betrokken was.

<sup>5</sup> Verder hieronder beschreven onder "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Malaise, een geringe tot middelmatige temperatuurstijging en/of een syndroom gelijkend op influenza (koorts, koortsrillingen, malaise en myalgie) zijn ook vaak geobserveerd. Deze symptomen kunnen samen optreden met irritatieve lokale toxiciteiten die vaak een reflectie zijn van overgevoelighedsreacties, en kunnen symptomatisch worden behandeld. Deze symptomen verschijnen meestal binnen 4 uur na de instillatie en houden 24 tot 48 uur aan.

Koorts boven de 39°C verdwijnt binnen 24 à 48 uur wanneer deze behandeld wordt met antipyretica (bij voorkeur paracetamol) en vochttoediening. Dikwijls is het echter niet mogelijk deze ongecompliceerde koortsreacties te onderscheiden van een optredende systemische BCG infectie en kan een behandeling met tuberculosemiddelen zijn aangewezen. Koorts boven de 39°C die langer dan 12 uur aanhoudt ondanks de behandeling met antipyretica moet beschouwd worden als systemische BCG-infectie, welke verder klinisch bevestigd en zondig behandeld moet worden.

Systemische infecties met BCG kunnen te wijten zijn aan een traumatische katheterisatie, blaasperforatie of vroege OncoTICE instillatie na uitgebreide TUR van een oppervlakkig blaascarcinoom. De symptomen van deze systemische infecties kunnen pneumonitis, hepatitis, cytopenie, een infectieus aneurysma, vasculitis, infectieuze endoftalmitis en/of sepsis zijn, vaak na een periode van koorts en malaise met progressief verergerende symptomen. Het optreden van systemische infecties kan maanden tot jaren na de laatste dosis uitblijven en patiënten moeten worden geadviseerd om medische hulp in te roepen als zij symptomen zoals koorts en gewichtsverlies van onbekende oorsprong hebben. Patiënten met symptomen van een systemische BCG infectie geïnduceerd door de behandeling met OncoTICE, moeten adequaat behandeld worden met tuberculosemiddelen volgens behandelingsschema's die worden gebruikt bij tuberculose. In dit geval is verdere behandeling met OncoTICE gecontra-indiceerd.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België**: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering vindt plaats wanneer meer dan één flacon OncoTICE wordt toegediend per instillatie. In geval van overdosering dient de patiënt te worden geobserveerd voor tekenen van een systemische BCG-infectie en zonodig te worden behandeld met tuberculosemiddelen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Andere immunostimulantia, ATC-code: L03AX03

OncoTICE heeft anti-tumor activiteit, maar het precieze werkingsmechanisme is niet bekend. Studiegegevens wijzen erop dat een actieve niet-specifieke immuunrespons plaatsvindt. BCG bewerkstelligt een lokale inflammatoire respons, waarbij verschillende immuuncellen betrokken zijn, zoals macrofagen, natural-killer- en T-cellen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Het is bekend dat TICE BCG specifiek kan binden aan fibronectine in de blaaswand. Echter, het overgrote deel van de geïnstilleerde hoeveelheid OncoTICE zal bij de eerste urinelozing 2 uur na instillatie worden uitgescheiden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

lactose  
asparagine  
citroenzuur (E330)  
kaliumfosfaat (dibasisch)  
magnesiumsulfaat  
ijzerammoniumcitraat  
glycerine (E422)  
ammoniumhydroxide (E527)  
zinkformaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

OncoTICE is onverenigbaar met hypo- en hypertonische oplossingen. OncoTICE dient alleen gemengd te worden met fysiologische zoutoplossing zoals beschreven wordt in sectie 6.6. Andere compatibiliteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

### **6.3 Houdbaarheid**

12 maanden, mits bewaard onder de voorgeschreven omstandigheden (zie Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag). De datum die staat aangegeven op de verpakking en op het etiket van de flacon is de vervaldatum; tot deze datum kan OncoTICE gebruikt worden.

Er zijn geen conserveermiddelen toegevoegd.

Stabiliteit van het gereconstitueerde product is aangetoond voor 2 uur bij 2-8°C in het donker. Vanuit een microbiologisch standpunt dient het product direct gebruikt te worden, tenzij de methode van openen/restitutie/verdunding het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het product niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities van het gereconstitueerde product de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast tussen 2 °C en 8 °C.  
Bewaren ter bescherming tegen licht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OncoTICE is verpakt in Type I glas flacons.  
OncoTICE is beschikbaar in verpakkingen met 1 of 3 flacons à 2-8 x 10<sup>8</sup> CFU Tice BCG.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

OncoTICE bevat levende verzwakte mycobacteriën. Vanwege mogelijk transmissiegevaar dient het product bereid, behandeld en weggegooid te worden als biologisch gevaarlijk materiaal (zie sectie 4.4). Voor de overdracht van OncoTICE van de primaire verpakking met instillatiemateriaal kan het gebruik van overdrachtsinstrumenten met een gesloten systeem zonder naald worden overwogen.

Verricht de volgende procedures onder aseptische condities:

##### ***Restitutie***

Voeg door middel van een steriele spuit 1 ml steriele fysiologische zoutoplossing toe aan de inhoud van 1 flacon OncoTICE. Zorg ervoor dat de naald in het midden van de rubberen dop van de flacon wordt ingebracht en laat gedurende enkele minuten rusten.

Meng vervolgens, door voorzichtig met de flacon te draaien, de inhoud van de flacon tot een homogene suspensie is verkregen (waarschuwing: vermijd krachtig schudden).

##### ***Bereiding van de oplossing voor instillatie***

Breng de gereconstitueerde suspensie uit de flacon over naar een aparte steriele 50 ml zak en verdun met steriele fysiologische zoutoplossing tot een volume van 49 ml. Spoel de lege injectieflacon met nog eens 1 ml steriele fysiologische zoutoplossing en voeg de spoelvloeistof toe aan de gereconstitueerde suspensie voor een uiteindelijk volume van 50 ml. Meng de suspensie voorzichtig. De gereconstitueerde suspensie bevat in totaal ongeveer 5 x 10<sup>8</sup> CFU (kolonievormende eenheden) van Tice BCG.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MSD Belgium  
Vorstlaan 25  
B-1170 Brussel  
Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE155653

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: Oktober 1991

Datum van laatste verlenging: 25/06/2007

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

12/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2025