

1. Bezeichnung des Arzneimittels

OncoTICE®
2–8 × 10⁸ vermehrungsfähige Einheiten
Pulver zur Herstellung einer Suspension zur
intravesikalen Instillation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

OncoTICE ist ein gefriergetrocknetes Pulver. Eine Durchstechflasche enthält 2–8 × 10⁸ vermehrungsfähige Einheiten (VE) attenuierter Bazillen von *Mykobakterium bovis*, hergestellt aus einer Kultur des *Bacillus Calmette-Guérin* (TICE BCG).

Nach Rekonstitution in 50 ml Kochsalzlösung enthält die Suspension 0,4–1,6 × 10⁷ vermehrungsfähige Einheiten pro ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Suspension zur intravesikalen Instillation

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

OncoTICE wird zur Behandlung des flachen Urothelialzellkarzinoms *in situ* (CIS) der Harnblase und als Adjuvanttherapie nach transurethraler Resektion (TUR) eines primären oder rezidivierenden oberflächlichen papillären Urothelialzellkarzinoms der Harnblase im Stadium T_A (Grade 2 oder 3) oder T₁ (Grade 1, 2 oder 3) eingesetzt. Eine Behandlung im Stadium T_A Grad 1 papillärer Tumoren mit OncoTICE wird nur empfohlen, wenn beurteilt wird, dass ein hohes Risiko eines Wiederauftretens des Tumors besteht.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Für die Zubereitung der OncoTICE Suspension siehe Abschnitt 6.6.

Dosierung

Pro Instillation wird, soweit nicht anders verordnet, der Inhalt einer Durchstechflasche OncoTICE nach Rekonstitution in die Harnblase instilliert.

Therapiebeginn

In den ersten 6 Wochen erfolgt die Instillation mit OncoTICE einmal pro Woche.

Als Adjuvanttherapie nach TUR eines oberflächlichen Urothelialzellkarzinoms der Harnblase (siehe Abschnitt 4.1) sollte die Behandlung mit OncoTICE 10 bis 15 Tage nach TUR beginnen. Die Behandlung sollte nicht begonnen werden, bevor Schleimhautverletzungen nach TUR abgeheilt sind.

Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie ist für alle Patienten angezeigt. Im 3., 6. und 12. Behandlungsmonat erfolgt die Instillation mit OncoTICE einmal pro Woche in 3 aufeinander folgenden Wochen. Ob eine Erhaltungstherapie über den 12. Behandlungsmonat hinaus alle 6 Monate erforderlich ist, sollte basierend auf der Tumorklassifikation und der klinischen Wirkung beurteilt werden.

Art und Dauer der Anwendung

OncoTICE sollte nur vom Arzt oder medizinischen Fachpersonal verabreicht werden. OncoTICE darf nicht intravenös, subkutan oder intramuskulär verabreicht werden.

Bringen Sie einen Katheter durch die Harnröhre in die Harnblase ein und entleeren Sie die Harnblase vollständig.

Verbinden Sie die 50-ml-Spritze mit der wie in Abschnitt 6.6 beschrieben zubereiteten OncoTICE Suspension mit dem Katheter und instillieren Sie die Suspension in die Harnblase. Nach Instillation der OncoTICE Suspension wird der Katheter entfernt.

Die instillierte OncoTICE Suspension soll während einer Dauer von 2 Stunden in der Harnblase bleiben. Während dieses Zeitraums muss darauf geachtet werden, dass die instillierte OncoTICE Suspension ausreichend mit der vollständigen Oberfläche der Harnblasenschleimhaut in Kontakt bleibt. Der Patient darf darum nicht immobilisiert werden und, im Fall eines bettlägerigen Patienten, sollte dieser jede Viertelstunde aus der Rückenlage in die Bauchlage wechseln und umgekehrt.

Nachdem die OncoTICE Suspension 2 Stunden in der Harnblase geblieben ist, leert der Patient sitzend die Harnblase. 6 Stunden nach der Behandlung leert der Patient noch einmal sitzend die Harnblase. In die Toilette sollten vor der Spülung 2 Taschen Haushaltsbleichmittel gegossen werden. Der Urin und das Bleichmittel sollten eine Viertelstunde in der Toilette verbleiben, bevor die Spülung betätigt wird.

Bemerkung

Der Patient darf während eines Zeitraums beginnend 4 Stunden vor der Instillation der Harnblase bis zur erlaubten Entleerung der Harnblase (d. h. 2 Stunden nach der Instillation) keine Flüssigkeit zu sich nehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Infektionen der Harnwege. In diesen Fällen ist die Therapie mit OncoTICE zu unterbrechen, bis die Resultate der Urinkulturen negativ sind und die Therapie mit Antibiotika und/oder urinalen Antiseptika beendet ist.
- Traumatische Katheterisierung.
- Nicht abgeheilte Verletzungen der Harnblasenschleimhaut nach diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen, insbesondere bei bestehender Hämaturie.
- Makrohämaturie. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit OncoTICE unterbrochen oder verschoben werden, bis die Hämaturie erfolgreich behandelt wurde oder abgeheilt ist.
- Klinische Hinweise auf eine bestehende aktive Tuberkulose. Vor einer Behandlung mit OncoTICE sollte bei Patienten mit positiver Tuberkulin-Reaktion eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden.
- Behandlung mit Tuberkulostatika wie Streptomycin, p-Aminosalicylsäure (PAS), Isoniazid (INH), Rifampicin und Ethambutol.
- Beeinträchtigte Immunreaktion, unabhängig davon, ob diese Beeinträchtigung

gen kongenital sind oder durch Krankheit, Arzneimittel oder andere Therapien erworben wurden.

- Positive HIV-Serologie.
- Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Vor der ersten Instillation von OncoTICE sollte ein Tuberkulin-Test durchgeführt werden. Wenn dieser Test positiv ist, ist die intravesikale Instillation nur kontraindiziert, wenn zusätzliche Hinweise auf eine bestehende aktive Tuberkuloseinfektion gegeben sind.
- Traumatische Katheterisierung sowie andere Verletzungen der Harnröhre oder der Harnblasenschleimhaut können systemische BCG-Infektionen hervorrufen. Es wird empfohlen, bei solchen Patienten die Verabreichung von OncoTICE bis zum Ausheilen der Schleimhautverletzung auszusetzen.
- Es wird empfohlen, bei Patienten, bei denen ein Risiko einer HIV-Infektion bekannt ist, adäquate HIV-Tests durchzuführen, bevor mit der Therapie begonnen wird (siehe auch Abschnitt 4.3).
- Die Patienten sollten nach jeder intravesikalen Behandlung dahingehend überwacht werden, ob Symptome einer systemischen BCG-Infektion und Anzeichen von Toxizität auftreten.
- OncoTICE darf nicht intravenös, subkutan oder intramuskulär verabreicht werden.
- Um den Partner zu schützen, sollte dem Patienten empfohlen werden, innerhalb einer Woche nach OncoTICE Instillation keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder ein Kondom zu benutzen.
- Der Gebrauch von OncoTICE kann den Patienten gegen Tuberkulin sensibilisieren. Dies kann zu einer positiven Tuberkulin-Reaktion führen.
- Rekonstitution, Zubereitung und Verabreichung der OncoTICE Suspension sollten unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
- Kontamination mit TICE BCG durch Verschütten der OncoTICE Suspension ist zu vermeiden.
- Verschütten der OncoTICE Suspension kann eine Kontamination mit TICE BCG verursachen. Verschüttete OncoTICE Suspension sollte mit Papiertüchern entfernt werden, die mit Tuberkulose-Desinfektionsmittel getränkt sind und die mindestens 10 Minuten die verschüttete Suspension bedecken. Alle Abfälle sollten wie biogefährdende Stoffe behandelt werden.
- Unbeabsichtigtes Eindringen von TICE BCG kann durch Selbstinokulation durch Hautkontakt bei einer offenen Wunde oder durch Inhalation oder Ingestion der OncoTICE Suspension geschehen. Bei gesunden Personen wird der Kontakt mit TICE BCG keine signifikanten nachteiligen Gesundheitsfolgen bewirken. Es wird jedoch dazu geraten, bei dem Verdacht einer unbeabsichtigten Kontamination zur Zeit des Vorfalles und sechs Wochen später einen Tuberkulin-Test durchzuführen, um eine eventuelle Hauttestkonversion feststellen zu können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

OncoTICE ist empfindlich gegenüber den meisten Antibiotika und insbesondere gegenüber den routinemäßig eingesetzten Tuberkulostatika wie Streptomycin, p-Aminosalicylsäure (PAS), Isoniazid (INH), Rifampicin und Ethambutol. Aus diesem Grund ist es möglich, dass Begleittherapien mit Antibiotika die Antitumoraktivität von OncoTICE beeinflussen. Wenn ein Patient mit einem antibiotischen Wirkstoff behandelt wird, wird empfohlen, die intravesikale Instillation bis zur Beendigung der antibiotischen Behandlung zurückzustellen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Immunsuppressiva und/oder Knochenmarkdepressiva und/oder Bestrahlung können mit der Entwicklung der Immunantwort interferieren und folglich die Antitumorwirksamkeit beeinflussen. Deshalb sollten diese nicht zusammen mit OncoTICE angewandt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Instillation von OncoTICE zur Behandlung des Blasenkarzinoms ist während der Schwangerschaft und Laktation kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Basierend auf dem pharmakodynamischen Profil von OncoTICE wird angenommen, dass das Produkt die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der intravesikalen Therapie mit OncoTICE sind generell mild und temporär. Toxizität und Nebenwirkungen scheinen direkt mit der kumulierten Anzahl vermehrungsfähiger Einheiten BCG, die über einzelne Instillationen verabreicht werden, zusammenzuhängen. Etwa 90 % der Patienten entwickeln lokale Reizsymptome

in der Harnblase. Pollakisurie und Dysurie wurden sehr häufig berichtet. Die Zystitis und die typischen Entzündungserscheinungen (Granulome), die nach BCG-Instillation in der Harnblasenschleimhaut auftreten und diese Symptome verursachen, können ein essentieller Teil der Antitumoraktivität des BCG sein. In den meisten Fällen verschwinden diese Symptome innerhalb von 2 Tagen nach der Instillation, und die Zystitis erfordert keine Behandlung. Während der Erhaltungstherapie mit OncoTICE können die Zystitisbeschwerden stärker ausgeprägt sein und länger anhalten. In diesen Fällen können bei ernsthaften Beschwerden Isoniazid, 300 mg pro Tag, und Analgetika verabreicht werden, bis die Symptome verschwunden sind.

Siehe Tabelle

Als verbreitet auftretende Nebenwirkungen wurden Unwohlsein, geringe bis mittelmäßige Temperaturerhöhung und/oder grippeähnliche Symptome (Fieber, Rigor, Unwohlsein und Myalgie) beobachtet. Diese Symp-

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion des Harntraktes	Tuberkulose(BCG)-Infektionen		Pharyngitis, Orchitis, Reiterkrankheit, Lupus vulgaris
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Panzytopenie, Thrombozytopenie		Lymphadenopathie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen					Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems					Schwindel, Dysästhesie*, Hyperästhesie*, Parästhesie, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Hypertonie, Neuralgie*
Augenerkrankungen					Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Vertigo*
Gefäßerkrankungen					Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pneumonitis		Husten	Bronchitis, Dyspnoe, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Nausea, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Diarrhö			Dyspepsie*, Flatulenz*
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag		Alopezie, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Arthritis, Myalgie			Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Zystitis, Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie	Harninkontinenz, Harndrang, abnormaler Urin	Pyurie, Blasenkontraktion, ureterale Obstruktion, Harnverhaltung		Akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Epididymitis	Balanoposthitis, Prostatitis, vulvovaginale Beschwerden*

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Symptome, Fieber, Unwohlsein, Ermüdung	Rigor			Granulomatöse Läsionen**, Brustschmerzen, periphere Ödeme
Untersuchungen			Erhöhte Leberenzyme		Anstieg des prostata-spezifischen Antigens (PSA), Gewichtsabnahme

* Nur vereinzelte Berichte bei der Überwachung nach Markteinführung.

** Granulomatöse Läsionen wurden in verschiedenen Organen einschließlich Aorta, Harnblase, Epididymis, Gastrointestinaltrakt, Niere, Leber, Lunge, Lymphknoten, Peritoneum und Prostata beobachtet.

tome treten meist innerhalb von 4 Stunden nach der Instillation auf und halten 24 bis 48 Stunden an. Fieber über 39 °C verschwindet typischerweise innerhalb von 24 bis 48 Stunden, wenn es mit Antipyretika (vorzugsweise Paracetamol) und Verabreichen von Flüssigkeit behandelt wird. Häufig ist es jedoch nicht möglich, diese unkomplizierten Fieberreaktionen von einer frühen systemischen BCG-Infektion zu unterscheiden, und es kann eine Behandlung mit Tuberkulostatika angezeigt sein. Fieber über 39 °C, das trotz Behandlung mit Antipyretika länger als 12 Stunden anhält, ist als systemische BCG-Infektion anzusehen und erfordert klinisch diagnostische Abklärung und Behandlung.

Systemische Infektionen mit BCG können einer traumatischen Katheterisierung, einer Perforation der Harnblase oder einer frühen BCG-Instillation nach umfangreicher TUR eines oberflächlichen Blasenkarzinoms zugeschrieben werden. Die ersten Symptome dieser systemischen Infektionen können Pneumonitis, Hepatitis und/oder Zytopenie sein nach einer Periode mit Fieber und Unwohlsein mit sich progressiv verschlechternden Symptomen. Patienten mit Symptomen einer therapieinduzierten systemischen BCG-Infektion sollten adäquat mit Tuberkulostatika entsprechend der Behandlungsschemata, die bei Tuberkuloseinfektionen angewandt werden, behandelt werden. In diesen Fällen ist die weitere Behandlung mit TICE BCG kontraindiziert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Überdosierungen treten auf, wenn mehr als eine Durchstechflasche OncoTICE pro Instillation verabreicht wird. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient eng auf Anzeichen einer systemischen BCG-Infektion

überwacht werden und wenn notwendig mit Tuberkulostatika behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC Code: L03AX03

OncoTICE ist ein immunstimulierendes Agens. Es besitzt Anti-Tumor-Aktivität, der genaue Wirkmechanismus ist allerdings unbekannt. Studiendaten lassen vermuten, dass eine aktive, unspezifische Immunreaktion stattfindet. BCG ruft eine lokale Entzündungsreaktion hervor, die eine Vielzahl von Immunzellen wie z. B. Makrophagen, natürliche Killerzellen und T-Zellen mit einschließt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es ist bekannt, dass TICE BCG in der Harnblasenwand spezifisch an Fibronektin binden kann. Der größte Teil des instillierten OncoTICE wird jedoch beim ersten Harnlassen zwei Stunden nach der Instillation ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Keine auffälligen Ergebnisse

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliummonohydrogenphosphat, Lactose-Monohydrat, Asparagin-Monohydrat, Citronensäure-Monohydrat, Magnesiumsulfat-Heptahydrat, Ammonium Eisen(III)-citrat-Komplex, Glycerol, Ammoniak, Zinkformiat

Konservierungsmittel wurden nicht zugesetzt.

6.2 Inkompatibilitäten

OncoTICE ist inkompatibel mit hypotonischen und hypertonen Lösungen. OncoTICE sollte nur mit physiologischer Kochsalzlösung, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, gemischt werden. Andere Inkompatibilitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

OncoTICE hat eine Haltbarkeit von 12 Monaten, vorausgesetzt, dass es unter den angegebenen Bedingungen (siehe Abschnitt 6.4) gelagert wird.

Die gebrauchsfertige Suspension ist maximal 2 Stunden haltbar, wenn sie zwischen +2 und +8 °C und vor Licht geschützt gelagert wird.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, dass die Art und Weise des Öffnens und der Rekonstitution das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausschließt. Wenn das Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, liegen Lagerungszeiten und -bedingungen der gebrauchsfertigen Suspension in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflaschen mit gefriergetrocknetem OncoTICE und die gebrauchsfertige Suspension müssen vor Licht geschützt bei einer Temperatur zwischen +2 und +8 °C gelagert werden (siehe auch Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OncoTICE ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche oder 3 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

OncoTICE enthält lebende, attenuierte Mykobakterien. Wegen des potenziellen Risikos einer Übertragung sollte es wie ein biogefährdender Stoff bei der Bereitung, Handhabung und Vernichtung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Rekonstitution und Verabreichung der OncoTICE Suspension müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Rekonstitution des gefriergetrockneten Pulvers

Geben Sie 1 ml einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung mit einer sterilen Spritze zum Inhalt einer Durchstechflasche OncoTICE. Lassen Sie diese einige Minuten lang stehen.

Danach die Durchstechflasche leicht schwenken, bis eine homogene Suspension entstanden ist (Achtung: heftiges Schütteln ist zu vermeiden).

Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension für die Instillation

Ziehen Sie die rekonstituierte Suspension von der Durchstechflasche in eine sterile 50-ml-Spritze auf. Spülen Sie die leere

Durchstechflasche mit 1 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung. Fügen Sie die Spülflüssigkeit zur rekonstituierten Suspension in der 50-ml-Spritze.

Verdünnen Sie schließlich den Inhalt der 50-ml-Spritze (1 ml OncoTICE Suspension + 1 ml Spülflüssigkeit) durch Zugabe von steriler physiologischer Kochsalzlösung auf ein Gesamtvolumen von 50 ml. Mischen Sie die Suspension sorgfältig. Die Suspension ist nun gebrauchsfertig; sie enthält insgesamt $2-8 \times 10^8$ vermehrungsfähige Einheiten.

7. Inhaber der Zulassung

N.V. Organon
PO Box 20
5340 BH Oss
Niederlande

Örtlicher Vertreter:

MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673

Fax: 0800/673 673 329

E-Mail: e-mail@msd.de

8. Zulassungsnummer

177a/89

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung

20. Juli 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

31. Juli 2005

10. Stand der Information

September 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

FACH-9000081-0001

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin